

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Aplicación del estudio genético a la evaluación el pronóstico del
carcinoma diferenciado de tiroides en una población española**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Víctor Manuel Andía Melero

Directores

L. Collado Yurrita
Antonio Jara Albarrán
María de las Mercedes Robledo Batanero

Madrid, 2014



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

**APLICACIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO A LA EVALUACIÓN
DEL PRONÓSTICO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE
TIROIDES EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA**

TESIS DOCTORAL

Víctor Manuel Andía Melero

Madrid, 2014

Directores: Prof. Dr. L. Collado Yurrita. Catedrático de Medicina. UCM

Prof. Dr. Antonino Jara Albarrán. Catedrático de Medicina. UCM

Prof. Dra. María de las Mercedes Robledo Batanero. UAM



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Víctor Manuel Andía Melero
Título de la Tesis	Aplicación del estudio genético a la evaluación del pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides en una población española
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	LUIS COLLADO YURRITA
Centro al que pertenece y dirección	Dpto MEDICINA. FAC MEDICINA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
D.N.I./Pasaporte	5379605C
e-mail	lcollado@ucm.es

VALORACIÓN DE LA TESIS				
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Como Director de la Tesis del Doctorando D. Victor Manuel Andia Melero, hago constar que el trabajo de investigación titulado: "Aplicación del estudio genético a la evaluación del pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides en una población española". Reune los requisitos de originalidad y rigor científico necesarios para su presentación y defensa publica como Tesis Doctoral

 **DEPARTAMENTO MEDICINA**
FACULTAD MEDICINA
Fdo. Luis Collado Yurrita
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Víctor Manuel Andía Melero
Título de la Tesis	Aplicación del estudio genético a la evaluación del pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides en una población española
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Antonino JARA ALBARRÁN
Centro al que pertenece y dirección	Catedrático de Medicina UCM (jubilado en sept 2010) Prof. Jefe del Servicio de Endocr. y Nutr. (Jubilado) Hosp. G.U.G. Marañón. Madrid. c/ Doctor Esquerdo 46, Madrid 28007. Domicilio: c/ Ibiza, 56, 5º D. Madrid-28009
D.N.I./Pasaporte	03361839K
e-mail	antoninojara@telefonica.net

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El doctorando ha realizado un trabajo personal de gran envergadura en la recogida de datos y en el estadije, en una cohorte de las mayores entre la población española, así como en la aplicación de varias técnicas genéticas para el pronóstico y evolución de los pacientes afectados de cáncer diferenciado de tiroides.

El estudio de la variante rs1867277 del gen FOXE1 ha mostrado una mayor frecuencia en el grupo de pacientes que en la población general, pero no se ha podido relacionar con la agresividad del tumor. Hay que considerar, por tanto, que debe continuar la búsqueda de marcadores genéticos capaces de ayudar al clínico en mejorar el pronóstico de estos pacientes.

A pesar de ello, los resultados de la tesis y la comparación de los diferentes estadijes, permiten actualizar y matizar las opciones terapéuticas, para seleccionar las más favorables en cuanto a la evolución de la enfermedad, en función de las características clínicas, anatómicas e histológicas presentes en cada individuo.

Madrid, a 23 de noviembre de 2013

Fdo.: Antonino JARA ALBARRÁN



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Víctor Manuel Andía Melero
Título de la Tesis	Aplicación del estudio genético a la evaluación del pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides en una población española
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	María de las Mercedes Robledo Batanero
Centro al que pertenece y dirección	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, C/ Melchor Fernández Almagro 3. 28029 Madrid
D.N.I./Pasaporte	05391168Z
e-mail	mrobledo@cnio.es

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Madrid, a 25 de noviembre de 2013

Fdo.: María de las Mercedes Robledo Batanero

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

A mi familia,

*sin cuyo constante apoyo no
hubiera sido posible este trabajo*

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de esta tesis doctoral, y en especial:

A la Dra. Mercedes Robledo Batanero por su continuo apoyo en la concepción y desarrollo de este proyecto, y por su participación en el estudio genético de los pacientes.

Al Prof. Dr. Antonino Jara Albarrán, por su estímulo constante desde antes de comenzar este estudio y su revisión del texto a lo largo del desarrollo.

Al Prof. Dr. Luís Collado Yurrita, por su colaboración en el inicio y desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Angel Bittini Copano, por su formidable labor de recogida de datos de pacientes durante décadas, su excelente manejo y la cesión de estos datos.

A las Dras. María Martín de Santaolalla y Elisa Fernández Fernández por sus aportaciones a la redacción definitiva del texto, y a todos los compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y de otros centros de la Comunidad de Madrid, por los datos facilitados de sus pacientes.

A los miembros del Departamento de Genética de Tumores Endocrinos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) por su participación en el estudio genético de los pacientes seleccionados.

A José María Bellón Cano, del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón, por su colaboración en el tratamiento estadístico de los datos.

Al personal del Servicio de Documentación Clínica del Hospital, por su ayuda para conseguir datos diagnósticos y las historias clínicas de los pacientes, especialmente las más antiguas.

Al personal de la Biblioteca del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, así como a la biblioteca virtual Laín Entralgo y a los servicios bibliográficos de la Sociedad Española de Diabetes y del laboratorio Lilly, por las facilidades para la obtención de referencias bibliográficas.

A los servicios de Medicina Nuclear y Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por su participación en la obtención de los resultados.

ÍNDICE

Summary	5
I.- INTRODUCCIÓN	10
II.- HIPÓTESIS	14
III.- OBJETIVOS	17
IV.- ACTUALIZACIÓN DEL TEMA	19
IV.1.- Patogenia del carcinoma de tiroides	23
IV.2.- Diagnóstico del carcinoma de tiroides	31
IV.3.- Tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides	45
IV.4.- Sistemas de estadiaje	58
IV.5.- Seguimiento tras el tratamiento inicial	75
IV.6.- Tratamiento de los tumores persistentes o recidivantes	81
V.- MATERIAL Y MÉTODOS	89
VI.- RESULTADOS	104
VII.- DISCUSION	158
VIII.- CONCLUSIONES	179
IX BIBLIOGRAFÍA	183

.

Summary

Background: Differentiated thyroid carcinoma is the most prevalent endocrine neoplasm and its incidence has been increasing in the last years, mostly due to papillary microcarcinomas. This increase may be secondary to a better diagnosis, but several authors have found a real increment in papillary carcinomas associated to changes in the genetic profile of these tumours.

Biological behaviour of differentiated thyroid carcinoma is usually relatively benign, with very high cure rate and 10-year survival rates higher than 90 %. Mortality depends on patient age and tumour characteristics such as histological type, size, extrathyroidal spread, and node or distant metastases.

This low aggressiveness has changed the classical therapy of these tumours. Therefore, last clinical guidelines propose a less aggressive therapy in low-risk patients and reserve total thyroidectomy and ablation with ^{131}I for the few high-risk cases.

With this purpose, in the last years several staging systems have been developed. The most widely accepted is TNM (Tumour-Node-Metastasis) classification of the American Joint Commission on Cancer, but several groups have created their own systems based on clinical and pathological data. All these systems are easy and have good prognostic values in the populations where they were developed. However, when they are applied to other populations its prognostic value decreases and it seems none of them is better than the other ones.

An important limitation of all these systems is that staging depends on pathological features of surgical samples, which are only available after thyroidectomy. Hence, they are not useful to plan its extent, making this decision rests with the surgeon during surgery. A staging system able to predict patients risk before surgery would be very useful.

Several genetic mutations associated to histological type and aggressiveness have been described in the last years, but these mutations are present only in tumour tissue. Study of genes involved in the development of thyroid carcinomas could give data about their evolution and response to some therapies.

Recently an association between variant rs1867277 of *FOXE1* gene in germ line and a higher susceptibility to develop differentiated thyroid carcinomas, specifically papillary tumours, has been described.

Hypothesis: Presence of genetic variant rs1867277 of *FOXE1* gene may improve prognostic value of staging systems in differentiated thyroid carcinoma.

As secondary hypothesis:

- TNM is the best staging system for Spanish patients with thyroid carcinoma.
- A better predictive system based on clinical and genetic variables may be developed.

Patients and methods: Retrospective analysis of clinical records from 1152 patients with diagnosis of differentiated thyroid carcinoma from 1970 to 2011 in our centre, 423 cases were excluded due to insufficient data for staging or other exclusion criteria and 729 (145 males and 584 females) were included. There were not significant differences in demographic or clinical characteristics between included and excluded patients. All selected patients were followed to their deaths, lost of follow-up or until Apr 30th 2013. Patients missed before one year follow-up were excluded from the study. Last registered data of missed patients after one year follow-up were considered final data, but these patients were not included for mortality calculation.

Patients' clinical management has been the habitual in our centre along these years, usually total thyroidectomy, ablative ^{131}I dose 3 - 6 months later and long-time suppressive L-T₄ therapy. New surgery or ^{131}I dose were indicated if persistence or recurrence of the tumour. ^{131}I doses were repeated if necessary while ^{131}I scans were positive. Two patients received conventional chemotherapy, none was treated with tyrosine-kinases inhibitors. Long-term follow-up was performed by clinical and ultrasonographic cervical explorations, basal and TSH-stimulated thyroglobulin determinations and ^{131}I scans, with the available equipment in our centre.

rs1867277 variant of *FOXE1* was analyzed in 95 included and 7 excluded patients. Study was performed in the Oncological Investigations National Centre (CNIO) as described elsewhere.

Data are expressed as average, standard deviation (SD) and rank, or as median and interquartil rank if they do not adjust to a normal distribution. Qualitative data association was analyzed with Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test, and quantitative data with Student's or Mann-Whitney's tests. Relationship among total or tumour-specific mortality and the different variables was studied through Kaplan-Meier's curves analysis or Cox's regression analysis. As very few patients died because of the tumour, a multivariate analysis with all potentially independent variables was not possible, so it has been done in several steps keeping age at diagnosis and tumour size as independent variables. To compare the studied staging systems in our population, we analyzed the proportion of variance explained (PVE) with the method described by Royston and Sauerbrei.

Results: Mean age at diagnosis was 45.2 years (SD 15.4; 6 - 87) with a mean follow-up of 10.8 years (8184 patients - years). Seventy two were missed after one year or more of follow-up, 4 of them were in progression, 17 with persistent disease and the rest in remission when missed. Death was confirmed in 59 patients (9 %), 13 males and 46 females; 21 (3.2 %) of them died of thyroid tumour, 12 of other tumours and 26 due to non-malignant diseases. At the end of study 598 patients were alive, 86.8 % of them in complete remission, 11.4 % with persistent disease and 1.8 % with progressive disease. Fifty three patients had suffered from a malignancy previous or simultaneously to thyroid carcinoma (2 of them two different tumours).

Thyroid fine-needle aspiration biopsy was performed in 465 cases, 1.1 % was non-diagnostic, 21.3 % was informed as benign, 34.4 % suspicious and 43.2 % clearly malignant. Total or near-total thyroidectomy was performed in 673 patients. As surgical complications 7 % developed permanent hypoparathyroidism and 4.9 % recurrent laryngeal nerve palsy; none of the patients died immediately after surgery but two of them required urgent tracheostomy due to bilateral recurrent nerve paresis.

Papillary carcinoma was the most frequent (80.7 %) histological type, mainly classical and follicular variants. There were 108 cases with follicular neoplasms, 29 with Hürthle cell tumours and 4 insular carcinomas. Mean age at diagnosis was significantly lower in papillary neoplasm (42.8 years, SD 17.3) than in follicular (46.6, SD 15.8) or Hürthle cell carcinomas (51.8, SD 14.3). There were not significant differences in the distribution of the different histological types between both sexes.

Mean tumour size was 2.26 cm. (SD 1.74), significantly smaller in females (2.13 cm. vs. 2.7 in males) and in papillary tumours (1.9 cm. vs. 3.39 in follicular and 3.8 in Hürthle cell types). A progressive size reduction was observed along the study, from 3.38 cm. in the patients diagnosed in the first decade to 2 in the last one.

Extra-thyroidal spread at diagnosis was observed in 121 patients, most of them (112) with papillary tumours. Regional node disease was seen in 158 cases, 150 papillary, with a significantly higher proportion of males (56 vs. 102 females).

All-cause mortality was significantly associated with age, distant metastases (at diagnosis or thereafter) and thyroglobulin levels, and almost significantly ($p = 0.051$) with tumour size. Tumour-specific mortality was associated with age, histological type, tumour size, extrathyroidal spread, metastases at diagnosis, thyroglobulin levels and local, nodal or distant recurrence. Nevertheless, only age, size, extrathyroidal extension, metastases and thyroglobulin level at the first control after ^{131}I ablation showed an independent association in multivariate analysis.

The staging systems included in our study were TNM, EORTC, AMES, Clinical Class, MACIS, Ohio, NTCTCS and Spanish (Ortiz et al.). Although Clinical Class, MACIS and Spanish system were developed only for papillary carcinomas, they were also applied in all histological types. All systems showed a good correlation with overall and tumour-specific mortality and with tumour persistence / recurrence, but this was mainly due to great differences between extreme stages, while intermediate stages fail to discriminate real risk. Furthermore, proportion of patients included in a same stage was very different among each system, so they do not identify the same patients.

When PVE was analyzed, the best results were obtained by NTCTCS (74.7 %) followed by TNM (68.3 %). The worst ones were Clinical Class (47.1 %) and Spanish (55.2 %), and the remaining systems showed a PVE about 60 %.

FOXE1 allelic distribution was 50 % for normal allele (G) and 50 % for risk allele (A), with 25 patients AA, 45 AG and 25 GG. There were no differences in any of the prognosis variables among the three genotypes, but AG patients were significantly younger than both homozygous. We have not found any explanation for this fact.

Conclusions: Demographic and clinical characteristics of our patients are similar to other Spanish and international series. Total or near total thyroidectomy is the treatment of choice. Less extensive techniques might be used only in patients with a high surgical risk or in very low risk tumours found casually, because secondary effect rate is low if surgery is performed by experienced surgeons and follow-up is easier.

Mortality risk factors in our population are age, tumour size, extrathyroidal extension and metastases, similar to other published series. Another risk factor found, reported by few authors, is a thyroglobulin level greater than 1 µg / l after ablative ¹³¹I dose.

In our study, the most accurate staging system is NTCTCS but, as TNM is the second one and the most widespread, it can be useful also in our environment. As there has been a lot of missing patients and adverse outcomes have been very scarce, to develop a better staging system with our data has not been possible.

Variant rs1867277 of *FOXE1* gene is more frequent in patients with differentiated thyroid carcinoma than in general population, but its presence does not confer a higher aggressiveness to the tumour, so its routine study does not seem useful in clinical practice.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides es el tumor maligno más frecuente del sistema endocrino, sobre todo a expensas de los tipos histológicos diferenciados (papilar, folicular y de células de Hürthle) que representan aproximadamente el 90 % del total de tumores tiroideos¹. En España se estima una incidencia anual, ajustada a la población estándar europea, de 2,12 casos / 100.000 habitantes / año en varones y 5,42 casos / 100.000 habitantes / año en mujeres².

En los últimos años se ha observado un aumento de esta incidencia, sobre todo a expensas de los microcarcinomas papilares. Es posible que este aumento sea real y no solo consecuencia de un mayor índice de sospecha y la mejora en el proceso diagnóstico, dado que también se registró una mayor incidencia de carcinomas papilares mayores de 1 cm^{3,4}.

El tipo histológico más frecuente es el papilar, que supone un 80 - 90 % de los casos¹.

En general son tumores poco agresivos, con una supervivencia a 10 años alrededor del 90 % y una mortalidad ajustada de 0,46 casos / 100.000 personas / año. Esta mortalidad depende de la edad del paciente y las características del tumor: tipo histológico, tamaño, extensión extratiroidea, presencia de adenopatías regionales o metástasis a distancia.

El tratamiento de los carcinomas diferenciados de tiroides originados en las células foliculares clásicamente consiste en la práctica de una tiroidectomía total, dado que con cierta frecuencia estos tumores son multicéntricos; posterior ablación de los restos tiroideos que puedan persistir mediante la administración de ^{131}I , tratamiento con dosis supresoras de levotiroxina y seguimiento periódico con determinación de tiroglobulina estimulada con TSH, bien endógena mediante suspensión del tratamiento supresor o exógena mediante administración intramuscular de TSH recombinante humana (TSHrh); y rastreo corporal total con ^{131}I para detección precoz de recidivas o metástasis, aunque esta última técnica está siendo desplazada por la determinación periódica de tiroglobulina y la ecografía cervical a medida que ha aumentado la calidad de ambas pruebas.

La relativa benignidad de estos tumores ha hecho que en los últimos años se esté replanteando la práctica tradicional al comprobarse que en muchos casos de bajo riesgo es posible la curación completa del tumor con dosis [aunque la terminología correcta es *actividad* para la cantidad de radiación administrada, expresada en milicurios (mCi) o megabecquerelios (MBq) y *dosis* debería referirse solo a la cantidad de radiación absorbida por un tejido u órgano expresada en Grays (Gy)⁵, a lo largo de la exposición se empleará el término dosis indistintamente para ambos conceptos] de ^{131}I menores⁶ o incluso sin tratamiento ablativo⁷ o con técnicas quirúrgicas menos agresivas. De este modo, actualmente se recomienda realizar solo hemitiroidectomía en los casos considerados de bajo riesgo⁸.

El principal inconveniente de este planteamiento radica en la dificultad de diferenciar a priori los casos de bajo y alto riesgo para planificar adecuadamente la técnica quirúrgica. Además, el mantenimiento de tejido tiroideo impide la detección de posible recidiva o metástasis mediante la realización de rastreo corporal con ^{131}I o la determinación de tiroglobulina.

Con el fin de intentar diferenciar los casos de evolución benigna o progresiva se han elaborados distintos sistemas pronósticos. El más aceptado internacionalmente es el TNM de la American Joint Commission on Cancer, con sus sucesivas revisiones;

si bien se han desarrollado otros basados en diferentes datos clínicos y anatomo-patológicos en general sencillos, con buenos resultados en las poblaciones en que se desarrollaron, pero cuando se han aplicado en otras poblaciones su poder predictivo disminuye y no parece que ninguno supere a los demás⁹.

El principal problema de todos estos sistemas pronósticos radica en el hecho de que parte de las variables que los componen dependen del estudio anatomo-patológico de la pieza quirúrgica, por lo que no resultan útiles a la hora de planificar una intervención más o menos amplia, quedando esta decisión en manos del cirujano en función de sus hallazgos en el campo quirúrgico y su experiencia profesional. Por ello resultaría muy útil poder disponer de un sistema con adecuado valor predictivo previo a la intervención para poder decidir su extensión.

En los últimos años se han descrito varias mutaciones genéticas en pacientes con carcinomas tiroideos, algunas asociadas al tipo histológico y otras relacionadas con la mayor agresividad del tumor.

El estudio de los genes implicados en el desarrollo de los carcinomas tiroideos puede proporcionar datos sobre su evolución y respuesta a determinados tratamientos, así como sobre el riesgo de familiares directos que compartan los genes patológicos; motivo por el que proyectamos este trabajo.

II. HIPÓTESIS

II. HIPÓTESIS

El carcinoma diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. Su pronóstico suele ser favorable, con muy altas tasas de curación tras tratamiento quirúrgico y ablación de posibles restos con ^{131}I , y mortalidad muy baja.

Sin embargo, algunos pacientes presentan una evolución desfavorable, entendida como no curación o recidiva tras el tratamiento inicial, con progresión de la enfermedad que en algunos casos ocasiona el fallecimiento del paciente por diseminación metastásica o por crecimiento local incontrolable que afecta a las estructuras vitales del cuello.

Con el fin de detectar los casos de presumible evolución desfavorable, el sistema de estadiaje más extendido actualmente es el basado en la clasificación TNM, que emplea como variables de valor pronóstico el tamaño del tumor primario, la presencia de adenopatías y de metástasis a distancia, y como variables modificadoras la edad del paciente y el tipo histológico del tumor; pero se han desarrollado otros sistemas que valoran de forma distinta estas variables y en algunos casos incluyen otras como el sexo del paciente o la variante histológica del tumor.

Los estudios comparativos entre los distintos sistemas de estadiaje han ofrecido resultados discordantes, y en nuestro medio no se ha encontrado que ninguno de estos métodos sea superior a los demás en cuanto a su valor pronóstico.

El gen *FOXE1* (*Forkhead Box E1*), también conocido como *TTF2* (*Thyroid Transcription Factor 2*) está localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q22) y codifica un factor de transcripción que participa en el desarrollo embrionario del tiroides, concretamente en su migración, así como en la formación del paladar y de la bolsa de Rathke¹⁰. La presencia en homocigosis de mutaciones sin sentido de este gen^{11,12,13} originan el síndrome de Bamforth-Lazarus¹⁴, consistente en hipotiroidismo congénito con o sin atireosis, paladar hendido, atresia de coanas y alteraciones capilares.

Recientemente se ha descrito una asociación entre la presencia de la variante rs1867277 (NM_004473.3:c.-283G>A) del gen *FOXE1* y un incremento en la susceptibilidad a desarrollar carcinoma de tiroides en general y papilar en particular^{15,16}. Dicha variante influye en la regulación transcripcional del gen *FOXE1*, lo que podría estar relacionado con una expresión diferencial del gen.

La **hipótesis principal** del presente estudio es: el estudio de la variante genética rs1867277 del factor de transcripción *FOXE1* puede mejorar el valor pronóstico de los sistemas de estadiaje del carcinoma diferenciado de tiroides.

Como **hipótesis secundarias**:

- Entre los sistemas de estadiaje actuales, el TNM es el más adecuado para la predicción de la evolución de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en nuestro medio.
- Es posible desarrollar un sistema predictivo basado en variables clínicas, anatomo-patológicas o genéticas que mejore los actualmente existentes.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Describir las características clínicas y evolución de una serie de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Revisar el efecto de las distintas variables estudiadas sobre la agresividad del tumor.

Evaluar distintos sistemas de estadiaje descritos para comprobar su adecuación a una población española.

Valorar la posible mejora de estos sistemas tras la adición de los resultados del estudio del gen *FOXE1*.

Elaborar, en función de los resultados, un sistema que pueda mejorar el pronóstico de los casos de carcinoma tiroideo, preferiblemente con variables que se puedan obtener previamente al tratamiento quirúrgico.

IV. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

IV. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

Los tumores malignos primarios de tiroides representan menos del 1 % del total de cánceres, pero son los más frecuentes del sistema endocrino⁸. La gran mayoría son carcinomas derivados del tejido epitelial, mientras que los tumores derivados del resto del parénquima tiroideo (linfomas, sarcomas) son muy poco frecuentes.

Según su origen, los carcinomas se dividen en¹⁷:

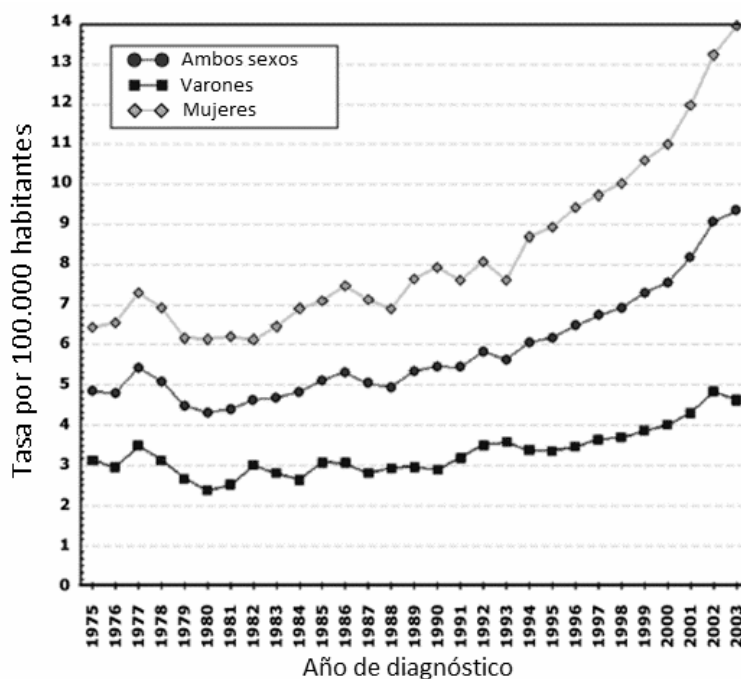
- Derivados de las células foliculares
 - diferenciados: papilar, folicular
 - pobremente diferenciados
 - indiferenciados: anaplásico
- Derivados de las células C o parafoliculares: medular
- Mixtos

Entre ellos, los más frecuentes son los carcinomas diferenciados, sobre todo los papilares que suponen el 80 - 90 % del total^{1,18,19}; mientras que los foliculares representan alrededor del 10 % y el resto de tipos histológicos entre el 5 - 10 %.

Aunque su incidencia en la práctica clínica sea baja², se ha comunicado una frecuencia mucho mayor de carcinomas papilares ocultos en estudios post-mortem, hasta del 35,6 % en una serie finlandesa²⁰, de modo que se ha llegado a considerar como un hallazgo "normal". Un estudio similar realizado en nuestro medio unos años después, con metodología similar halló una incidencia del 22 %, mientras que si solo se estudiaban las lesiones macroscópicamente visibles la incidencia de carcinomas ocultos fue de solo del 5,28 %²¹.

Se ha observado un aumento progresivo de la incidencia en los últimos años, llegando al menos a duplicarse en los últimos 25 años^{22,23} sobre todo en mujeres (figura 1). El aumento se ha producido principalmente a expensas de los casos de carcinoma papilar, mientras que la incidencia del resto de tipos histológicos se mantiene estable.

Figura 1. Tasas de incidencia de carcinoma de tiroides por sexos, ajustadas por edad a la población de Estados Unidos, entre 1975 - 2003



(Adaptado de referencia 22)

Este aumento puede estar en parte justificado por una mayor detección de casos de microcarcinomas^{18,24} debido a la mejora en la calidad y un mayor empleo de los medios diagnósticos; sin embargo, también se ha observado una mayor incidencia de carcinomas de mayor tamaño^{3,25}, quizá asociado a radiaciones ionizantes u otros carcinógenos ambientales.

En los últimos años parece que se está produciendo una disminución en la incidencia de carcinomas anaplásicos, posiblemente debida a la detección más precoz y tratamiento más adecuado de los tipos histológicos diferenciados²⁶, lo que evitaría su transformación en anaplásicos.

La agresividad de los carcinomas tiroideos en general es muy baja; en nuestro medio se ha observado una supervivencia a 20 años del 92,7 %²⁷ para los carcinomas diferenciados, con una mortalidad específica del 1,8 % y una tasa de recidiva del 9,3 %¹⁹. Los factores asociados con un peor pronóstico son el tipo histológico, la edad avanzada al diagnóstico, la presencia de metástasis a distancia y la extensión extratiroidea^{27,28}.

A diferencia de lo que ocurre con los tumores diferenciados, los anaplásicos son muy agresivos y su supervivencia media en general no supera los 6 - 8 meses, ya que al diagnóstico suelen presentar importante invasión local y metástasis a distancia.

La supervivencia en los casos de carcinoma medular depende fundamentalmente de su estadio al diagnóstico: en los grados I y II de la clasificación TNM es similar a la de los carcinomas foliculares, mientras que en los grados III y IV desciende hasta un 40 % a los 20 años¹⁷. Inicialmente se postuló que los casos asociados a síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 tenían mejor pronóstico que los aislados, pero ello parece deberse a que su diagnóstico suele ser más precoz y, a igualdad de tamaño y extensión extratiroidea, el pronóstico es similar.

IV.1.- Patogenia del carcinoma de tiroides

El único factor de riesgo ambiental conocido para el desarrollo de este tumor es la irradiación externa o interna, ya sea terapéutica²⁹ o accidental^{30,31}, principalmente en niños. Sin embargo, el hecho de que algunos casos se produzcan dentro de una misma familia hace suponer que existe también, al menos en estos casos, un importante componente genético.

En los últimos años se han descrito varias mutaciones asociadas a una mayor agresividad de los carcinomas tiroideos³².

En el carcinoma papilar de tiroides destacan dos alteraciones de la misma vía molecular³³: la alteración de la expresión del gen *RET* y mutaciones en BRAF o RAS, que activan de forma anormal la vía de señalización de las *MAP* (*Mitogen-Activated Protein*) *kinasas*, y explican alrededor de dos tercios de los casos³⁴.

Las MAP-kinasas son una serie de proteínas con actividad tirosina-kinasa que constituyen una importante vía de transmisión intracelular de señales y en condiciones normales juegan un papel fundamental en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular.

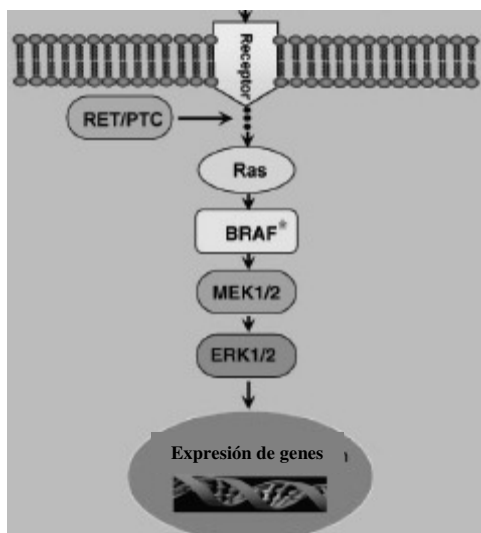


Figura 2.- Vía de las MAP-kinasas (adaptado de referencia 35)

La activación fisiológica de esta vía se produce por distintos factores de crecimiento, hormonas y citoquinas a través de sus respectivos receptores de membrana; pero algunas mutaciones de estas proteínas originan su activación aberrante de forma espontánea, lo que favorece la aparición de tumores.

El **reordenamiento anormal del proto-oncogen *RET*** con el dominio tirosina-kinasa de otros genes da lugar al proto-oncogen de fusión *RET/PTC* que resulta en unas proteínas activadas independientemente de su unión a ligandos extracelulares y que activan múltiples vías de señalización intracelular que favorecen la expansión clonal y transformación neoplásica de las células foliculares tiroideas. Esta alteración tiene un papel fundamental en un 30 % de los casos de carcinoma papilar, aunque su prevalencia varía mucho entre los diferentes estudios probablemente debido al método empleado en su determinación, y se ha comunicado más en niños o tras radiación ionizante, en este caso fundamentalmente a expensas del reordenamiento *RET/PTC3*^{31,36}, pero se ha encontrado también en lesiones benignas³⁷, por lo que su hallazgo en tejido tiroideo no resulta de utilidad para determinar el carácter benigno o maligno de una lesión.

Diversas mutaciones germinales puntuales del proto-oncogen *RET*, sin reordenamiento con otros genes, dan lugar a los síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 tipos A y B, al carcinoma medular de tiroides familiar y a un 3 - 7 % de casos de carcinoma medular de tiroides esporádicos³⁸.

La **mutación BRAF^{V600E}** se describió inicialmente en melanomas, y por primera vez en carcinomas tiroideos en 2003³⁹, de forma específica en los papilares y en los anaplásicos presumiblemente originados de papilares previos, mientras que no se ha encontrado en otros tipos histológicos. Desde entonces se ha investigado ampliamente esta mutación, que se presenta en alrededor del 45 % de los casos de carcinoma papilar⁴⁰, con grandes diferencias entre distintas áreas geográficas.

La observación inicial de que las mutaciones que afectan a las distintas proteínas de la vía de las MAP-quinasas eran mutuamente excluyentes³⁴ hizo suponer que estas mutaciones tendrían un papel fundamental en el origen de los tumores. Sin embargo, posteriormente se ha observado la coexistencia de algunas de estas mutaciones, sobre todo en los casos más agresivos³⁵, así como la aparición de la mutación BRAF^{V600E} en metástasis ganglionares de tumores primarios que no la presentaban⁴¹, lo que indicaría que esta mutación juega un papel fundamental en la agresividad del tumor pero no en su aparición.

Independientemente de su papel como origen o solo agravante, lo que la mayoría de estudios han mostrado es una clara asociación con variantes histológicas más agresivas^{42,43,44} (más frecuente en la variedad de células altas y menos en la variante folicular) y otros indicadores clínicos de mala evolución, tales como la presencia de invasión local, adenopatías o metástasis a distancia⁴⁵.

Sin embargo, tampoco hay unanimidad a este respecto, y así en nuestro medio se ha descrito tanto esta peor evolución⁴⁶ asociada a una alteración del cotransportador de membrana Na/I, como que la presencia de esta mutación solo se asocia con una mayor edad y con el tamaño tumoral⁴⁰. Estas diferencias

parecen debidas a un insuficiente tamaño muestral o a las características de la población estudiada; porque si bien la incidencia de carcinoma papilar de tiroides está aumentando, lo hace sobre todo a expensas de los tumores de menor tamaño, que son los que con menos frecuencia presentan esta mutación; aunque también se ha observado que la frecuencia de la mutación BRAF^{V600E} está aumentando en los últimos años^{47,48}.

También se ha observado un mayor riesgo de recidiva en los pacientes portadores de esta mutación⁴⁶, incluso cuando las características del tumor primitivo eran similares^{49,50}.

Los mecanismos fisiopatológicos que justifican esta mayor agresividad serían⁴⁵:

- metilación aberrante de genes supresores de tumores: TIMP3 (*tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3*), DAPK (*death-associated protein kinase*), SLC5A8, RAR β 2 (receptor del ácido retinoico β 2).
- aumento de la expresión de moléculas que favorecen el desarrollo tumoral: VEGF (*vascular endothelial growth factor*), MMPs (*matrix metalloproteinases*), NF- κ B (*nuclear factor κ B*).
- inhibición de los genes que intervienen en el metabolismo del yodo en las células tiroideas: receptor de TSH, NIS (co-transportador Na/I), tiroglobulina, tiroperoxidasa. Esta inhibición del metabolismo del yodo favorece la desdiferenciación de las células foliculares y además reduce la efectividad del tratamiento ablativo con ¹³¹I.

Todas estas acciones ocurren también en el resto de mutaciones de la vía de las MAP-quinasas (*RET/PTC, ras*) pero el efecto de BRAF es mucho más intenso.

De este modo, la presencia de esta mutación se ha convertido en un marcador pronóstico con alto valor predictivo en cuanto a recurrencia tumoral (*odds ratio* 2,65)⁴⁵, y su determinación al diagnóstico podría modificar el manejo de estos pacientes. Así, en los tumores causados por esta mutación, aun de menor tamaño y sin otros factores clínicos de riesgo, estaría indicado un tratamiento quirúrgico inicial más extenso, una dosis más elevada de ¹³¹I y una supresión más estricta de TSH con la intención de

disminuir el riesgo de recidiva, y el seguimiento de estos pacientes debería ser más estrecho, quizá sustituyendo los rastreos corporales con ^{131}I por PET-TC con ^{19}F -desoxi-glucosa ante la menor captación de ^{131}I y mayor de glucosa asociadas a la mutación de BRAF⁵¹.

Para que el diagnóstico molecular sea útil a la hora de planificar el tratamiento, es preciso que la detección de la mutación se realice durante el proceso diagnóstico inicial. Como la mutación BRAF^{V600E} no es germinal⁵² sino somática, no es posible su estudio en células sanguíneas o de otras localizaciones, aunque se ha detectado en pequeñas cantidades en sangre de pacientes con enfermedad activa⁵³. Para el diagnóstico preoperatorio, se ha intentado la detección tanto de BRAF como de RET/PTC en muestras celulares procedentes de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de nódulos tiroideos, pero solo ha resultado útil para BRAF⁵⁴. El estudio de BRAF en muestras citológicas ha mostrado que mejora el rendimiento diagnóstico de la PAAF⁵⁵⁻⁵⁸, aunque la mayoría de las citologías no diagnósticas corresponden a tumores foliculares (adenomas, carcinomas foliculares o variantes foliculares de carcinomas papilares) en los que la prevalencia de esta mutación es prácticamente anecdótica.

Aunque se ha descrito que la detección preoperatoria de la mutación BRAF^{V600E} en muestras citológicas se asocia con un mayor riesgo de extensión extratiroidea, presencia de adenopatías centrales ocultas y mayor grado de extensión en el momento del diagnóstico⁵⁹, un reciente estudio prospectivo⁶⁰ no ha encontrado que su detección modifique de forma significativa el manejo inicial.

El **proto-oncogen *RAS*** codifica una proteína que participa en la transmisión de señales desde la membrana hasta el núcleo, y su activación estimula la división celular e inhibe su diferenciación. Se ha encontrado activación de *RAS* en un 18 % de adenomas foliculares benignos y un 44 % de

cánceres foliculares o papilares variante folicular⁶¹⁻⁶³, y la aparición de estas mutaciones se asocia con peor pronóstico, tanto en papilares como en foliculares⁶⁴. Se ha descrito que es la mutación más frecuente (23 %) en los carcinomas pobremente diferenciados⁶⁵, en los que solo se ha encontrado además de forma esporádica (1,5 %) la presencia de la mutación BRAF^{V600E} en tumores con componente residual de carcinoma papilar de células altas.

La **recombinación PAX8/PPAR γ** se observa exclusivamente en las neoplasias foliculares tanto benignas como malignas⁶⁶. Se han descrito casos aislados de carcinomas foliculares hiperfuncionantes en pacientes portadores de **mutaciones del gen del receptor de TSH**, tanto de forma aislada⁶⁷⁻⁶⁸ como asociadas a mutaciones de *RAS*⁶⁹ o a recombinación PAX8/PPAR γ ⁷⁰.

Todas estas mutaciones tienen lugar solo en las células tumorales, por lo que serían específicas del tejido afectado. Sin embargo, el riesgo de sufrir un carcinoma no medular de tiroides en familiares de pacientes con esta patología es hasta 10 veces superior al de la población general⁷¹, lo que hace sospechar la existencia de otras alteraciones genéticas presentes en la línea germinal y que se transmitirían a varios miembros de las familias afectadas (la exposición común a otros factores ambientales por el momento desconocidos sería otra explicación alternativa, pero parece menos probable).

Existen varios síndromes genéticos claramente definidos, como la poliposis familiar, el síndrome de Cowden, el complejo de Carney o el síndrome de Werner, en los que el carcinoma diferenciado de tiroides forma parte del cuadro sindrómico y suele aparecer a edades mucho más precoces, por lo que el diagnóstico de carcinomas tiroideos en niños justificaría la búsqueda de otros datos clínicos de estas patologías y el estudio genético correspondiente. La

asociación del desarrollo de cáncer de tiroides diferenciado con mutaciones en genes tan distintos como los responsables de los síndromes mencionados da idea de la complejidad del escenario en el que nos movemos, pero solo representa una parte del problema. En este sentido, la prevalencia de estos síndromes es muy baja y no puede explicar la mayoría de los casos de agregación familiar en los que tampoco existen otros rasgos clínicos de los mismos, por lo que deben existir otros factores genéticos asociados específicamente con los carcinomas tiroideos. Hasta la fecha los esfuerzos por identificar genes mayores de susceptibilidad asociados a cáncer diferenciado de tiroides solo han conseguido señalar hasta siete regiones cromosómicas, pero no ha sido posible señalar ningún gen cuyas mutaciones expliquen el desarrollo de la patología en las familias.

Teniendo en cuenta la alta tasa de heredabilidad del cáncer diferenciado de tiroides, y la ausencia de genes mayores de susceptibilidad asociados a su desarrollo, se considera que el cáncer diferenciado de tiroides es un ejemplo de enfermedad compleja, en la que tanto factores genéticos como ambientales juegan un papel relevante.

Recientemente se ha descrito una posible asociación entre el déficit de selenio y la presencia de carcinomas de tiroides más avanzados, aunque no con una mayor incidencia de los mismos⁷².

Parece más establecida la relación entre el nivel de ingesta de yodo y el tipo histológico del tumor⁷³, así en las áreas deficitarias predominan los tipos folicular y anaplásico, mientras que si la ingesta es suficiente o excesiva predominan los papilares. Posiblemente las campañas de profilaxis del bocio endémico hayan sido en parte las responsables del cambio de patrón histológico observado en los últimos años, con un importante aumento de los carcinomas papilares y estabilización o disminución de los foliculares.

También se ha observado la existencia de niveles plasmáticos de TSH más elevados en pacientes con nódulos tiroideos malignos⁷⁴, lo que indicaría un posible efecto inductor de la TSH. Sin embargo, aunque en este estudio la diferencia resultó estadísticamente significativa entre los pacientes con nódulos benignos y malignos, en ambos grupos se encontraba dentro del rango de la normalidad, no se ha comprobado una mayor frecuencia de tumores malignos en pacientes con hipotiroidismo primario y, aunque se han comunicado casos esporádicos de carcinomas tiroideos coincidiendo con adenomas productores de TSH⁷⁵⁻⁷⁸, en una relativamente amplia serie de TSH-omas⁷⁹ no se ha descrito esta asociación.

Aunque desde hace más de 50 años (Dailey et al., 1955) se ha descrito la asociación de tiroiditis de Hashimoto con carcinoma papilar de tiroides⁸⁰, que podría tener un pronóstico más favorable que los demás⁸¹, y se han propuesto mecanismos etiopatogénicos que apoyarían una relación causal⁸², una reciente revisión sistemática de los artículos publicados al respecto⁸³ no encontró asociación entre ambas patologías cuando los estudios estaban basados en PAAF y solo la había en los estudios basados en revisiones retrospectivas de tiroidectomías, que presentan un importante sesgo de selección.

IV.2.- Diagnóstico del carcinoma de tiroides

Aunque en ocasiones el diagnóstico se realiza en el estudio anatómo-patológico de piezas de resección tiroidea practicadas por otro motivo, o bien en el estudio de adenopatías regionales o metástasis a distancia; la forma de presentación habitual de los carcinomas de tiroides es el hallazgo de un **nódulo tiroideo**, ya sea por el propio paciente, a la exploración clínica o por pruebas de imagen cervical.

Es muy poco frecuente que existan otros síntomas locales (disfonía, tos, disnea) que, en ausencia de un bocio multinodular de gran tamaño, suelen ser indicativos de malignidad. El dolor local con crecimiento rápido del nódulo orienta hacia la existencia de un carcinoma anaplásico o linfoma tiroideo, salvo que el inicio haya sido brusco en cuyo caso suele tratarse de una hemorragia en el seno de un nódulo quístico previo.

Incluso en casos con extensión extracervical, es muy raro que los pacientes refieran un síndrome general neoplásico.

Por tanto, la ausencia de síntomas es común y no descarta la existencia de un carcinoma.

La presencia de uno o varios nódulos en el tiroides es muy frecuente en la población general, ya que se encuentran en un 4 - 8 % de adultos a la palpación, entre un 10 - 41 % por ecografía y hasta en un 50 % de autopsias de personas no seleccionadas⁸⁴, y su prevalencia aumenta con la edad; pero la posibilidad de que estos nódulos sean malignos es relativamente baja, entre el 9 - 13 % de los nódulos en que por sus características se indica la práctica de punción-aspiración con aguja fina (PAAF).

Entre los datos clínicos que se asocian con un mayor riesgo de malignidad de los nódulos se encuentran la edad menor de 20 años o mayor de 60, crecimiento rápido, dureza, fijación a estructuras vecinas, parálisis de las cuerdas vocales o presencia de adenopatías regionales⁸⁵. Entre los antecedentes que también hacen sospechar una posible malignidad de los nódulos están la historia familiar de carcinomas tiroideos u otros tumores asociados a síndromes genéticos, y el haber recibido previamente radioterapia externa en la región cervical por otro motivo.

La alta prevalencia de los nódulos tiroideos y el hecho de que la mayoría de ellos resulten benignos, ha motivado la aparición de diversas guías clínicas y documentos de consenso sobre el manejo de esta patología, en un intento de homogeneizar la práctica clínica y dirigir tanto el proceso diagnóstico como el tratamiento, a fin de seleccionar en lo posible aquellos pacientes con más riesgo de padecer tumores malignos.

En la actualidad probablemente la guía clínica más extendida, tanto por la importancia de las sociedades científicas implicadas como por la calidad científica de sus recomendaciones, sea la redactada de forma conjunta por la AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), la AME (Associazione Medici Endocrinologi) y la ETA (European Thyroid Association)⁸⁶.

Según esta guía, la base para el diagnóstico de los nódulos tiroideos radica en la ecografía cervical de alta resolución, la determinación de TSH mediante un análisis de alta sensibilidad y el estudio citológico de las muestras obtenidas mediante PAAF de los nódulos sospechosos preferiblemente con control ecográfico. La determinación basal de calcitonina puede ser útil en el estudio inicial, y en general se recomienda si se decide tratamiento quirúrgico de los nódulos, sobre todo si existe sospecha de carcinoma medular; mientras que la gammagrafía tiroidea en general no es precisa para el diagnóstico salvo en casos de hipertiroidismo o bocios multinodulares para detectar autonomía funcional.

La **ecografía cervical** es la prueba más sensible para detectar lesiones tiroideas, medir sus dimensiones, evaluar su estructura y la posible existencia de cambios difusos en el tiroides, por tanto debe realizarse en todos los casos de nódulos palpables, únicos o múltiples. Sin embargo, pese a su alta prevalencia y que en la mayoría de los casos son asintomáticos, no está indicada su práctica como exploración de rutina en pacientes sin patología tiroidea aparente, salvo que presenten alguno de los siguientes factores de riesgo:

- antecedentes personales de irradiación en cabeza o cuello
- diagnóstico previo de alguno de los síndromes genéticos asociados con carcinomas tiroideos
- historia familiar de carcinoma papilar o medular de tiroides, síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2 u otros síndromes asociados con carcinomas tiroideos
- presencia de adenopatías cervicales

Los datos de los nódulos detectados por ecografía que se deben incluir en todo informe, sobre todo en los potencialmente malignos, son su posición, forma, tamaño, características de sus bordes, contenido (sólido, quístico o mixto), patrón ecográfico (hiper o hipoecogénico) y vascular mediante doppler color (vascularización periférica o interna).

Las características ecográficas que más se asocian con malignidad son⁸⁴:

- presencia de microcalcificaciones en su interior
- hipoecogenicidad
- bordes irregulares o ausencia de halo periférico
- contenido sólido
- vascularización interna
- más alto que ancho

Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estas características son bastante bajas y ninguna tiene por sí sola suficiente valor predictivo global de malignidad, por lo que es necesaria su valoración conjunta y así se han establecido una serie de recomendaciones para realizar PAAF de los nódulos detectados por ecografía:

- nódulos sólidos mayores de 1 cm. hipoecogénicos o con microcalcificaciones
- nódulos total o mayoritariamente sólidos con calcificaciones groseras mayores de 1,5 cm.
- nódulos mixtos o quísticos con componente sólido mural mayores de 1 cm. (realizar la punción sobre el componente sólido)
- nódulos de cualquier tamaño con signos ecográficos sugestivos de crecimiento extracapsular o adenopatías cervicales
- nódulos de cualquier tamaño con una o más características ecográficas de malignidad
- nódulos de cualquier tamaño en pacientes con antecedentes familiares de MEN tipo 2, carcinoma medular o papilar, o con antecedentes personales de cirugía tiroidea previa por cáncer o de radioterapia cervical en la infancia o adolescencia
- nódulos detectados de forma incidental en tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa
- en bocios multinodulares realizar la PAAF en uno o varios nódulos que cumplan alguna de las características referidas en los puntos anteriores, y en adenopatías regionales sospechosas si se detectan

Aunque clásicamente se consideraba que la presencia de un bocio multinodular descartaba malignidad, estudios a gran escala han demostrado que, si bien el riesgo de que un nódulo concreto sea maligno disminuye a medida que aumenta el número de nódulos existentes, el riesgo por paciente es similar a los que presentan un nódulo único⁸⁷. Este hecho justifica la necesidad de realizar PAAF en todos los nódulos de un bocio multinodular que cumplan los criterios aplicables a los nódulos únicos.

El límite de 1 cm. para indicar la PAAF es totalmente arbitrario, ya que el riesgo de que los nódulos menores sean malignos es similar a los mayores de este tamaño⁸⁸, por lo que también está indicado su estudio citológico si presentan cualquier otro dato de sospecha. Los nódulos por debajo de 5 mm. detectados de forma incidental tienen también el mismo riesgo de malignidad, tratándose de carcinomas papilares en la gran mayoría de los casos, pero es muy raro que tengan un comportamiento agresivo^{89,90}, y se recomienda realizar su seguimiento ecográfico periódico sin PAAF salvo que se objetive crecimiento de los mismos.

Igualmente, tampoco se recomienda realizar PAAF sobre nódulos gammagráficamente calientes dado que la inmensa mayoría de los carcinomas se presentan como nódulos fríos, salvo casos excepcionales de carcinomas foliculares hiperfuncionantes.

En general, no se considera indicado el uso de contrastes ecográficos para el estudio de los nódulos tiroideos ya que aportan muy poca información más que el estudio doppler color.

La elastografía ultrasónica es una técnica recientemente introducida en el estudio de los nódulos tiroideos. Aunque su valor predictivo parece prometedor⁹¹ en pacientes seleccionados y es independiente del tamaño del nódulo, no resulta útil en los nódulos quísticos o calcificados, así como en los conglomerados nodulares. Por el momento no hay datos suficientes para recomendar su uso rutinario.

Otras pruebas de imagen no suelen aportar más datos para el diagnóstico, aunque la radiografía simple de tórax puede hacer sospechar la existencia de un nódulo si se observa desviación o estenosis traqueal, y la TC cervico-torácica sin contraste puede resultar útil en casos de bocios intratorácicos o en casos en que se precise delimitar mejor las relaciones del tiroides con los órganos adyacentes⁹².

Se ha evaluado la posible utilidad de la PET/TC para el diagnóstico de los carcinomas tiroideos⁹³, presentando mayor especificidad para la localización de adenopatías cervicales que la ecografía, pero menor sensibilidad que la ecografía, por lo que no parece de utilidad en el estudio inicial de los nódulos tiroideos.

El **estudio bioquímico de la función tiroidea** debe realizarse de forma rutinaria dentro de la evaluación de la patología nodular, si bien de forma aislada no aporta ningún dato acerca de la posible benignidad de los nódulos dado que la función tiroidea es normal en la gran mayoría de los casos.

Se recomienda realizar inicialmente una determinación de TSH plasmática mediante un análisis de tercera generación con un límite de detección de 0,01 mU/l. Si se encuentra en límites normales no es preciso realizar más determinaciones salvo que se sospeche hipotiroidismo central. Si está elevada se deben determinar los niveles de T₄ libre y de anticuerpos (AC) anti-tiroperoxidasa como estudio de hipotiroidismo, porque en muchas ocasiones una tiroiditis de Hashimoto puede presentarse como un bocio multinodular; los AC anti-tiroglobulina se deben investigar en casos con ecografía sugestiva de tiroiditis y AC anti-tiroperoxidasa negativos. Si la TSH está disminuida se debe realizar el estudio de hipertiroidismo mediante determinación de T₄ libre y T₃, y AC anti-receptor de TSH.

La determinación de tiroglobulina no tiene ninguna utilidad para el diagnóstico de los nódulos tiroideos, aunque es de gran importancia en el seguimiento de los pacientes con carcinomas diferenciados tras su tratamiento, para garantizar la ausencia de tejido tiroideo funcional.

La calcitonina es el marcador bioquímico del carcinoma medular de tiroides, y sus niveles plasmáticos se correlacionan con la masa tumoral. Por tanto, su determinación es obligada en pacientes con historia familiar de síndrome MEN tipo 2 o carcinoma medular de tiroides familiar, así como en aquellos casos en que el resultado de la PAAF sea sugestivo de carcinoma medular. También se recomienda realizarla previa a la cirugía de pacientes con bocio multinodular⁹⁴ con el fin de garantizar un adecuado tratamiento de carcinomas medulares ocultos, ya que su evolución posterior es mucho mejor si se realiza precozmente un tratamiento radical.

Sin embargo, dada la baja incidencia de carcinomas medulares continúa el debate acerca de la determinación de calcitonina de forma rutinaria en el estudio de

todos los nódulos tiroideos^{8,95}, aunque se ha comprobado que se trata de una acción coste-efectiva⁹⁶ y el principal motivo de la persistencia de este debate parece ser el hecho de que la mayoría de los estudios que recomiendan la determinación rutinaria de calcitonina se han realizado tras estimulación con pentagastrina, fármaco no disponible en Estados Unidos, aunque parece que una determinación de calcitonina basal es igual de efectiva. Las principales guías de práctica clínica muestran esta discrepancia, y así mientras en las europeas^{95,97} se recomienda su determinación de forma rutinaria en el estudio de todo nódulo tiroideo, en la americana⁸ se expone que no hay evidencia suficiente para argumentar a favor o en contra de la misma, y en la conjunta⁸⁶ se recomienda pero con un nivel de evidencia relativamente bajo.

Un problema adicional es que los niveles basales de calcitonina pueden elevarse en pacientes con tumores neuroendocrinos, insuficiencia renal, enfermedad tiroidea autoinmune, o con el consumo de inhibidores de la bomba de protones que producen hipergastrinemia, alcohol o tabaco⁸⁶. Para reducir estos falsos positivos se debe elevar el punto de corte de normalidad a 20 ng/l y, si se descubre un nivel por encima de este valor y se confirma en una segunda determinación excluyendo los posibles factores modificadores, para completar el diagnóstico es preciso realizar una nueva determinación de calcitonina tras estímulo con pentagastrina.

En la actualidad, la prueba fundamental para el diagnóstico del carcinoma de tiroides es la **punción-aspiración con aguja fina (PAAF)** de los nódulos tiroideos⁸⁶, con una sensibilidad media del 83 %, una especificidad del 92 % y una tasa de falsos positivos y falsos negativos de alrededor del 5 %. La introducción de esta técnica en el estudio habitual de los nódulos tiroideos ha reducido en un 50 % la tasa de cirugías innecesarias al mejorar la selección de los pacientes⁹⁸; así antes de la práctica rutinaria de la PAAF la tasa de malignidad en los nódulos extirpados era de un 14 %, mientras que en la actualidad ha ascendido a un 50 %⁹⁹.

Debe realizarse preferiblemente bajo control ecográfico¹⁰⁰ sobre todo en nódulos no palpables, menores de 1 cm. o predominantemente quísticos, y en bocios multinodulares, aunque es recomendable el control ecográfico en todos los casos ya que permite dirigir la aguja al nódulo o nódulos más sospechosos, y dentro de ellos a las zonas en que es más probable detectar células patológicas, a fin de reducir el número de muestras no diagnósticas y falsos negativos. La punción guiada por palpación solo estaría indicada en nódulos fácilmente palpables y predominantemente sólidos, aunque si el resultado no es diagnóstico debe repetirse bajo control ecográfico¹⁰¹.

La indicación para realizar la PAAF depende en parte del modo en que se ha detectado el nódulo tiroideo¹⁰¹:

- Los detectados por el propio paciente o a la exploración física suelen ser mayores de 1 cm., por lo que todos requieren estudio específico. Se debe interrogar sobre antecedentes familiares de tumores tiroideos y personales de irradiación cervical, presencia de síntomas locales o clínica general de disfunción tiroidea, explorar posibles adenopatías regionales y realizar una determinación de TSH. Si la TSH está inhibida y en la gammagrafía tiroidea se comprueba que el nódulo es hiperfuncionante no estaría indicada la PAAF salvo que existieran datos clínicos sospechosos. Si es normo o hipofuncionante se debe realizar ecografía, de cuyo resultado dependerá la indicación de PAAF.

- Los nódulos detectados de forma incidental al realizar una PET con ¹⁸F-FDG por otro motivo en principio tienen un alto riesgo de malignidad, sobre todo si la captación es focal, por lo que debe realizarse el estudio citológico en todos los casos. Si

la captación tiroidea es difusa en todo el tiroides no es preciso realizar PAAF salvo que en la ecografía se aprecie la existencia de un nódulo concreto.

- Si se descubren en una gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi también tienen alto riesgo de malignidad, por lo que está indicada la PAAF si en la ecografía se confirma la existencia del nódulo.

- No está tan clara la indicación en aquellos casos descubiertos de forma incidental en otras pruebas de imagen (TC, RM, ecografía de troncos supraaórticos) ante su menor resolución para parénquima tiroideo. La recomendación general en estos casos consiste en realizar una ecografía tiroidea específica e indicar la PAAF si se observa algún dato sospechoso.

Recientemente la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ha establecido unas indicaciones más precisas para la realización de la PAAF en función del tamaño y características ecográficas de los nódulos¹⁰² (Tabla 1):

Tabla 1.- Indicaciones para PAAF de la NCCN

Tipo de nódulo	Umbral para la PAAF (cm.)
Sólido: - con datos sospechosos	≥ 1
- sin datos sospechosos	$\geq 1,5$
Mixto: - con datos sospechosos	$\geq 1,5 - 2$
- sin datos sospechosos	≥ 2
Espongiforme (> 50 % microquístico)	≥ 2
Quiste simple	No indicada salvo como tratamiento
Adenopatías sospechosas	Punción de la adenopatía y de los nódulos tiroideos asociados

Es conveniente proporcionar al patólogo el máximo de datos clínicos posible para una correcta interpretación de los hallazgos, sobre todo la existencia de patología tiroidea concomitante (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves) que a veces presentan rasgos citológicos que pueden interpretarse como malignos fuera de estas patologías.

Para que la muestra obtenida sea válida para el diagnóstico citológico, debe contener al menos 6 grupos de células epiteliales bien conservadas con al menos 10 células en cada grupo, por lo que es recomendable la presencia de un patólogo que revise la calidad de la muestra en el momento de su obtención¹⁰⁰. Sin embargo, no siempre es necesario obtener este número de células si se observa abundante coloide con escasas células epiteliales, que corresponde a un nódulo macrofolicular casi con seguridad benigno, o si se observa un diagnóstico específico pese a la escasez de células obtenidas.

Es muy importante para la toma de decisiones que la interpretación de los patólogos sea clara y clínicamente útil. A fin de estandarizar los informes proporcionados por los patólogos se han elaborado una serie de consensos que unifican la terminología y permiten la comparación entre distintos centros (Tabla 2)^{103,104}:

Tabla 2: Sistemas de clasificación de la citología tiroidea

* Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia diagnostica

BETHESDA	SIAPEC*
Clase I: no diagnóstica	Clase I: no diagnóstica
Clase II: benigna o negativa	Clase II: benigna o negativa
Clase III: lesión folicular de significado indeterminado	Clase III: indeterminada (proliferación folicular)
Clase IV: neoplasia folicular	Clase IV: sospechosa de malignidad
Clase V: sospechosa de malignidad	Clase V: maligna
Clase VI: maligna	

Las muestras **no diagnósticas** suponen entre un 10 - 20 % del total en función de la experiencia de cada centro, y suelen deberse a la ausencia o insuficiente número de células foliculares, excesiva presencia de sangre o coloide, o a una inadecuada técnica

de fijación. El lavado de la aguja de punción puede aumentar la rentabilidad diagnóstica de la PAAF disminuyendo el porcentaje de estas muestras no válidas¹⁰⁵.

No existe un claro consenso sobre la actitud a tomar en estos casos pero en general se recomienda repetir la PAAF con un lapso de al menos 3 meses para permitir la resolución de las alteraciones tisulares provocadas por la primera punción. Esta segunda punción proporciona una muestra adecuada en un 50 – 62 % de los casos.

Si esta segunda punción tampoco es diagnóstica, la decisión posterior dependerá de las características ecográficas del nódulo; así en los quísticos se recomienda seguimiento ecográfico periódico dado que su riesgo de malignidad es bajo, pero en los sólidos se debe indicar cirugía¹⁰⁰ ya que su riesgo de malignidad es de un 4 - 9 %, salvo en caso de nódulos menores de 1 cm. sin otros datos sospechosos de malignidad en los que se puede realizar control ecográfico periódico y reservar el tratamiento quirúrgico para los casos en que se objetive crecimiento.

Si tras el vaciamiento de un quiste por punción se obtiene una citología no diagnóstica pero se comprueba por ecografía que persiste un resto sólido, debe realizarse nueva punción sobre este resto con control ecográfico. Se ha observado que un 8 % de carcinomas en nódulos quísticos han recibido al menos una punción inadecuada para diagnóstico¹⁰⁰.

Se debe intentar reducir en lo posible la tasa de punciones no diagnósticas, ya que suponen una demora en el tratamiento que puede aumentar la frecuencia de invasión local y duplica el riesgo de enfermedad persistente¹⁰⁶. Los falsos negativos en la PAAF se asocian con una mayor frecuencia de carcinomas foliculares, de tiroidectomías en dos tiempos y una menor supervivencia libre de enfermedad¹⁰⁷, aunque no se observó una mayor mortalidad o frecuencia de recurrencias.

Las citologías calificadas como **benignas** suponen un 60 - 80 % del total y tienen un riesgo de malignidad menor del 1 %. Esta categoría incluye el tejido tiroideo normal y bocios nodulares, en los que se aprecian estructuras macrofoliculares con abundante coloide, tiroiditis linfocitaria crónica y tiroiditis subaguda granulomatosa (tiroiditis de De Quervain). En estos dos últimos casos es preferible evitar la PAAF si el diagnóstico puede hacerse por la clínica, sobre todo en el caso de la tiroiditis crónica en el que la citología puede resultar difícil de interpretar.

En el manejo de estos nódulos se recomienda seguimiento clínico y ecográfico periódico sin tratamiento, repitiendo la PAAF si se comprueba crecimiento u otros signos ecográficos sospechosos; o bien extirpación quirúrgica si por su tamaño producen compresión de órganos vecinos. Se ha propuesto tratamiento supresor con L-T₄ al observarse en algunos estudios disminución del tamaño de los nódulos pero solo en poblaciones con insuficiente ingesta de yodo, por lo que en general se recomienda no emplearlo ante los efectos secundarios a largo plazo del hipertiroidismo subclínico que es necesario provocar.

El diagnóstico citológico de **lesión folicular de significado indeterminado, neoplasia folicular o indeterminada** (clases III y IV de la clasificación de Bethesda, clase III de la SIAPEC) supone un riesgo de malignidad del 5 - 30 % y, por su indefinición, representa un importante problema diagnóstico. Expresa la existencia de alteraciones nucleares no claramente malignas pero que tampoco se pueden catalogar como benignas, o lesiones con patrón microfolicular o con células de Hürthle, tanto adenomas como carcinomas. Dado que el diagnóstico diferencial entre adenoma y carcinoma folicular radica en la existencia de invasión capsular o vascular, no es posible diferenciarlos mediante el estudio citológico. Los carcinomas papilares con patrón folicular también suelen encontrarse en esta categoría.

Su manejo en la práctica clínica es muy controvertido, sobre todo en los casos catalogados como atipia de significado incierto, en los que el riesgo de malignidad es menor y puede ser aceptable su seguimiento periódico con ecografías y PAAF repetidas y, en caso de presentar datos bioquímicos de hipertiroidismo, estudio gammagráfico: si el nódulo aparece como hipercaptante estaría indicado repetir la PAAF en 3 - 6 meses y si es frío tratamiento quirúrgico.

En los nódulos diagnosticados de neoplasia folicular es recomendable su extirpación quirúrgica por su moderadamente elevado riesgo de malignidad. En principio puede ser suficiente practicar una lobectomía del lóbulo afectado y completar la tiroidectomía si en el estudio anatomopatológico se demuestra la existencia de un carcinoma, aunque en caso de tumores pequeños mínimamente invasivos puede ser suficiente la lobectomía. Algunos cirujanos defienden la utilidad de la biopsia

intraoperatoria para decidir la conducta a seguir, pero a menudo no consigue diferenciar entre adenoma y carcinoma folicular, por lo que su realización es discutida.

Como se ha mencionado previamente, es en estos casos donde el estudio de las mutaciones asociadas con tumores malignos puede resultar de mayor utilidad, de modo que en la última versión de la guía clínica de la NCCN¹⁰² ya se incluye el estudio molecular como parte del proceso diagnóstico: si es negativo se podría mantener vigilancia periódica sin tratamiento, y si es positivo, no concluyente o no está disponible se debe realizar tratamiento quirúrgico.

Los nódulos calificados como **sospechosos de malignidad** deben extirparse en todos los casos ya que su riesgo de malignidad es del 50 - 75 %, habitualmente carcinomas papilares. La extensión de la tiroidectomía depende del grado de sospecha y la situación clínica del paciente. La determinación de calcitonina plasmática o su estudio citoquímico puede ser útil para determinar la presencia de un carcinoma medular antes de la intervención, en cuyo caso está claramente indicada la tiroidectomía total y revisión de las cadenas ganglionares.

En estos casos, la presencia de mutaciones en las células obtenidas en la PAAF aumentaría la posibilidad de que se trate de un nódulo maligno, pero su ausencia no sirve para descartar malignidad por lo que no modifica el manejo terapéutico.

La tasa de falsos positivos en los nódulos calificados como **malignos** es prácticamente nula, por lo que requieren tratamiento quirúrgico salvo que la situación clínica del paciente contraindique la intervención o que el diagnóstico sea de linfoma tiroideo primario. En los casos de metástasis tiroidea de otro tumor, el estudio citológico puede ser útil para la localización del tumor primario.

En los carcinomas primarios diagnosticados por PAAF debe realizarse ecografía cervical de alta resolución previa a la intervención, para intentar localizar otros posibles focos intratiroideos así como la existencia de adenopatías regionales, lo que podría modificar la técnica quirúrgica. En general, si el diagnóstico de carcinoma papilar es previo a la intervención debe practicarse tiroidectomía total salvo que el nódulo sea menor de un centímetro de diámetro y no se observe extensión extratiroidea o

adenopatías regionales, en cuyo caso podría ser suficiente la lobectomía más istmectomía.

Para minimizar el riesgo de sangrado la PAAF debe realizarse con una aguja de 25 o 27 G¹⁰¹, siendo recomendable la suspensión de cualquier fármaco antiagregante o anticoagulante los días previos salvo que suponga un riesgo excesivo para el paciente.

Si bien para la obtención de la muestra citológica la técnica inicialmente descrita es la aspiración continua o intermitente con una jeringa acoplada a la aguja de punción, es posible obtenerla también por capilaridad sin necesidad de realizar aspiración, y en un estudio comparativo entre ambas técnicas¹⁰⁸ la calidad de las muestras parece mejor si se obtienen por capilaridad, reduciendo el porcentaje de citologías no diagnósticas, por lo que en la actualidad parece preferible esta última técnica, quedando reservada la aspiración para el vaciamiento de nódulos quísticos.

La biopsia con aguja gruesa en general no está indicada como prueba inicial para el diagnóstico de los nódulos tiroideos, pero puede ser útil en casos con PAAF repetidas no diagnósticas^{109,110}, con un 86 % de diagnósticos frente al 29 % de una nueva PAAF. Los principales problemas de esta técnica son que aporta la muestra solo de una zona del nódulo, el mayor dolor local y riesgo de sangrado; pero aporta datos sobre la arquitectura del parénquima tiroideo que no se pueden obtener con la PAAF.

IV.3.- Tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides

El tratamiento inicial de todos los casos de carcinoma diferenciado de tiroides debe ser **quirúrgico**, buscando eliminar todo el tejido tumoral⁸ incluyendo en su caso la extensión extratiroidea y de los ganglios posiblemente afectados. La extensión de esta extirpación es crucial para el pronóstico a largo plazo de la enfermedad¹¹¹, aunque en algún estudio no se ha observado su influencia independientemente del grado de riesgo del tumor si la extirpación del tejido tumoral es completa^{112,113}.

Dado el carácter multicéntrico de un importante porcentaje de los carcinomas tiroideos que puede pasar desapercibido tanto en el estudio preoperatorio como en la exploración del campo quirúrgico, en principio la técnica de elección en la mayoría de los casos debe ser la tiroidectomía total o casi total (remanente tiroideo menor de 1 gramo de tejido adyacente a los nervios recurrentes para evitar su lesión), salvo en los carcinomas papilares menores de un centímetro de diámetro (4 cm. según la guía de la NCCN¹⁰²), limitados a un lóbulo tiroideo y sin otros datos de riesgo en los que puede ser suficiente la hemitiroidectomía más istmectomía, si bien no hay suficiente evidencia científica para recomendar una u otra técnica, e incluso se ha llegado a proponer la observación periódica sin tratamiento en casos de microcarcinoma papilar sin adenopatías, extensión extratiroidea o metástasis a distancia¹¹⁴.

En los nódulos mayores de 4 cm. se recomienda el tratamiento quirúrgico en todos los casos⁹², no solo por la mayor frecuencia de compresión de las estructuras vecinas sino porque en estos casos la tasa de falsos negativos de la PAAF es del 13 %.

La tiroidectomía total tiene la ventaja añadida de que facilita el tratamiento y seguimiento posterior de estos pacientes; por lo que en general se recomienda que si el diagnóstico o sospecha de malignidad es previo a la intervención se plantee de entrada la tiroidectomía total¹¹⁵.

La práctica de una nodulectomía aislada está claramente desaconsejada⁹², ya que en caso de precisar reintervención aumenta el riesgo de lesión de los recurrentes; por tanto la intervención mínima para el tratamiento de los nódulos tiroideos debe ser la hemitiroidectomía con istmectomía, aunque un 25 - 40 % de los pacientes requerirán tratamiento sustitutivo con L-T₄.

Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes son el hipoparatiroidismo y la lesión de los nervios recurrentes. Se produce un hipoparatiroidismo transitorio en alrededor del 40 % de las tiroidectomías, pero solo es definitivo en un 3 %¹¹⁵. La determinación de parathormona (PTH) plasmática posoperatoria resulta de utilidad para el diagnóstico de esta complicación, así si es mayor de 30 ng / l se descartaría y no precisaría tratamiento sustitutivo, si está entre 10 y 30 es recomendable iniciar tratamiento con suplementos de calcio, y si es menor de 10 precisaría además suplementos de vitamina D. Si el hipoparatiroidismo persiste pasado un año de la cirugía se puede considerar como definitivo.

La lesión de los recurrentes es transitoria en un 6 % de las intervenciones y definitiva en el 1 %; si la lesión es bilateral puede ser necesaria la práctica de una traqueostomía por compromiso de la vía aérea. La monitorización eléctrica de los nervios recurrentes durante la intervención puede facilitar su localización y evitar lesiones, pero un reciente metaanálisis no ha encontrado diferencias en la tasa de parálisis de cuerdas vocales con respecto a la identificación visual¹¹⁶.

Para minimizar el riesgo de estas complicaciones es preciso que la intervención se realice por un equipo experimentado en cirugía tiroidea, así como limitar en lo posible la extensión de la extirpación.

Aunque al diagnóstico alrededor del 50 % de carcinomas papilares¹¹⁷ y un porcentaje menor de otros tipos histológicos presentan ya invasión ganglionar, en general no se recomienda la disección ganglionar profiláctica si no hay evidencia clínica o ecográfica de afectación de los ganglios, dado que no ha demostrado mejorar la supervivencia, aunque sí reduce las recidivas loco-regionales^{118,119}. En tumores mayores de 4 cm. o que presentan extensión extratiroidea sí se recomienda la disección del

compartimento ganglionar central (nivel VI¹²⁰) homo o bilateral incluso aunque no se observe afectación ecográfica o clínica de dichos ganglios.

Las adenopatías centrales son más frecuentes en los carcinomas de mayor tamaño y multifocales, aunque son muy raras en la variante folicular de los papilares¹²¹; bilaterales en un 3 % de los casos pero siempre en los tumores multifocales.

La linfadenectomía central profiláctica pueda aumentar el riesgo de complicaciones quirúrgicas, pero si se realiza por cirujanos experimentados este aumento es escaso. Dado que la presencia de adenopatías microscópicas no parece afectar a la mortalidad de estos pacientes, la principal indicación de la linfadenectomía profiláctica es el correcto estadiaje tumoral, ya que puede cambiar el estadio del tumor pasando de N0 a N1a, lo que aumenta el riesgo de mortalidad en un 46 % en pacientes mayores de 45 años¹²² y puede tener implicaciones terapéuticas. Otra justificación para la linfadenectomía central profiláctica es evitar la necesidad de una reintervención que puede resultar dificultosa, y aunque se puede argumentar que estas adenopatías se pueden eliminar mediante el tratamiento con ¹³¹I, en los pacientes mayores la captación puede ser menor, por lo que en estos casos probablemente sí está indicada.

Sin embargo, esta técnica sigue siendo muy discutida^{92,123}, y la realización de un ensayo clínico para resolver esta controversia se considera inviable¹²⁴.

Aunque algunos autores propugnan también la linfadenectomía lateral profiláctica¹²⁵, en general no se recomienda^{8,92,95}.

Si se observa afectación ganglionar debe extirparse el compartimento completo, no está indicada la extirpación de adenopatías aisladas⁸.

A diferencia de los carcinomas papilares, los foliculares presentan una diseminación fundamentalmente hematógena y el porcentaje de pacientes con adenopatías al diagnóstico es mucho menor, por lo que la linfadenectomía profiláctica no estaría indicada^{97,125} salvo en los tumores pobremente diferenciados con extensión extratiroidea¹²⁶.

Al igual que ocurre en otros tumores sólidos, sobre todo de mama y melanomas, se están desarrollando técnicas para la detección y biopsia intraoperatorias del ganglio

centinela¹²⁷ en los casos en que no se aprecian ganglios afectados antes de la intervención, mediante la inyección en el seno del nódulo de colorantes vitales (habitualmente azul de metileno) al inicio de la intervención, o de nanocoloide de albúmina radiomarcada con ⁹⁹Tc el día previo¹²⁸, a fin de localizar los ganglios donde drena el tumor, que con frecuencia no están donde cabría esperar según la localización del tumor original.

Tras la extirpación del ganglio centinela se practica su estudio anatómico-patológico en busca de metástasis. Esto facilitaría la decisión de extirpar el compartimento afectado en caso de que la biopsia del ganglio sea positiva, o evita linfadenectomías innecesarias con su morbilidad asociada si es negativa, dada la muy baja tasa de afectación de otros ganglios en este caso¹²⁹.

En un metaanálisis de estas técnicas¹³⁰ se ha encontrado una sensibilidad del 91,6 % que aumenta al 100 % si se combinan ambas, y una especificidad del 100 %; con una posibilidad de detectar afectación en estos ganglios de un 42,9 %, en cuyo caso se detectaron otras adenopatías en el grupo afectado en el 60 % de los pacientes.

El principal problema de esta técnica es su tasa de falsos negativos, que oscila entre el 8 - 15 %¹³⁰. La causa fundamental de estos falsos negativos es que la muestra se procesa por congelación y micrometástasis menores de 2 mm. pueden no quedar incluidas en el corte analizado. Para reducir este porcentaje de falsos negativos se están ensayando otras técnicas de estudio de la muestra como la tinción inmunohistoquímica específica o la aplicación de técnicas moleculares de diagnóstico rápido, que ya han mostrado buenos resultados en otros tumores¹³¹.

El efecto secundario más frecuente es la extirpación de paratiroides teñidas por el contraste.

En los casos diagnosticados a posteriori en el estudio anatómo-patológico de piezas de tiroidectomía parcial por otro motivo, se debe completar la tiroidectomía salvo en aquellos casos de bajo riesgo: menores de 1 cm., intratiroides, unifocales y sin adenopatías aparentes^{8,95,102}. En tumores entre 1 y 4 cm o de variantes histológicas más agresivas pero sin otros datos de riesgo podría estar indicado el seguimiento periódico¹⁰², aunque parece más prudente completar la tiroidectomía.

Si se realiza en el plazo de pocas semanas, la reintervención tiene una tasa de complicaciones quirúrgicas similar a la de la tiroidectomía total o casi total en un solo tiempo, y tiene las ventajas de que elimina focos tumorales contralaterales, facilita el tratamiento ablativo posterior con ¹³¹I y el seguimiento mediante la determinación periódica de niveles de tiroglobulina, mientras que el mantener tejido tiroideo in situ hace necesaria la práctica de ecografías cervicales frecuentes y la punción de cualquier lesión que se detecte, lo que puede aumentar el coste del seguimiento y la ansiedad del paciente¹¹⁵.

Previamente a la reintervención, es recomendable practicar una laringoscopia para descartar la lesión de los nervios recurrentes en la cirugía inicial⁹².

Tras la tiroidectomía total habitualmente es preciso realizar la eliminación de cualquier remanente tiroideo mediante la administración de una **dosis ablativa de ^{131}I** , sobre todo en aquellos pacientes con tumores mayores de 1 cm., con extensión extratiroidea, adenopatías regionales, metástasis a distancia o tipos histológicos de peor pronóstico. Sin embargo, la indicación de este tratamiento sigue muy discutida ya que se basa en la práctica tradicional y en estudios de cohortes; por la baja agresividad habitual de los carcinomas diferenciados de tiroides, se ha calculado que para detectar una reducción del 10 % en la mortalidad tras la ablación sería necesario un ensayo clínico prospectivo que siguiera a 8000 pacientes durante al menos 35 años¹³².

En Japón la indicación de tratamiento con ^{131}I se limita a casos con rasgos clínico-patológicos de mayor agresividad debido a las restricciones legales existentes¹¹⁴, lo que hace que en este país la práctica de linfadenectomías profilácticas sea más habitual que en los países occidentales.

El tratamiento posquirúrgico con ^{131}I tiene además un papel diagnóstico, ya que puede permitir la detección de adenopatías regionales o metástasis a distancia que hubieran pasado desapercibidas en el estudio preoperatorio y podrían modificar el estadio de la enfermedad y su manejo posterior⁸.

Varios estudios retrospectivos han observado reducción de la tasa de mortalidad por el tumor tras el tratamiento ablativo, pero en otros no ha sido así, encontrando claro beneficio solo en los pacientes de alto riesgo¹³³, mientras que en los de bajo riesgo tampoco ha mostrado disminución de la tasa de recidivas y solo facilitaría el seguimiento posterior, por lo que en estos casos no estaría indicado y en los de riesgo intermedio los datos son dudosos por lo que la indicación debe ser individualizada^{8,95}. Los carcinomas foliculares y de células de Hürthle se consideran de mayor riesgo por lo que en general se recomienda el tratamiento con ^{131}I en todos los casos, salvo en los foliculares mínimamente invasivos (con invasión capsular pero sin invasión vascular) de pequeño tamaño que, por su buen pronóstico con tratamiento quirúrgico, pueden no precisar la ablación posterior.

Para que el tratamiento ablativo sea efectivo se precisa el estímulo del tejido tiroideo remanente por la TSH. No existen estudios controlados que especifiquen el nivel necesario para una adecuada estimulación, aunque se recomienda un nivel de al menos 30 mU/l. Este nivel se puede obtener con la suspensión del tratamiento con L-T₄, bien durante 3 semanas o durante 4 semanas administrando tratamiento con L-T₃ las dos primeras semanas; estas dos pautas no se han comparado de forma directa en cuanto a eficacia del tratamiento, y no se han encontrado diferencias en la aparición de síntomas de hipotiroidismo¹³⁴. Para evitar los síntomas asociados a la suspensión del tratamiento hormonal o si pese a la suspensión el paciente no consigue alcanzar niveles adecuados de TSH, se pueden administrar dos inyecciones en días consecutivos de TSH recombinante humana y administrar la dosis de ¹³¹I un día después de la segunda inyección, con resultados similares a la suspensión del tratamiento con hormonas tiroideas pero sin la disminución de la calidad de vida asociada¹³⁵.

Al menos 3 semanas antes de la administración del ¹³¹I se debe seguir una dieta pobre en yodo, así como evitar el uso de otros productos yodados (antisépticos, contrastes, amiodarona, tintes capilares). La determinación previa de yoduria puede estar indicada si se sospecha contaminación por yodo que pudiera disminuir la captación de la dosis de ¹³¹I.

En mujeres en edad fértil se debe descartar la existencia de un embarazo antes del uso de ¹³¹I tanto diagnóstico como terapéutico.

La práctica de un rastreo corporal con una dosis diagnóstica de ¹³¹I está muy discutida, y aunque en ocasiones puede ser útil para detectar grandes restos tiroideos que puedan requerir reintervención previa a la dosis ablativa de ¹³¹I o pretratamiento con corticoides para mitigar la tiroiditis r dica, en general se recomienda no realizarla^{8,95} ante la mayor utilidad del rastreo practicado 3 - 5 días despu es de la dosis terapéutica y la posibilidad de que la dosis trazadora produzca un fenómeno de "stunning" sobre el remanente tiroideo disminuyendo la captación de la dosis terapéutica. Para minimizar este fenómeno es recomendable realizar el rastreo con ¹²³I que tiene menor vida media (aunque no est  disponible en muchos centros), con dosis bajas de ¹³¹I o pocos días antes de la dosis terapéutica.

La dosis terapéutica de ^{131}I si se sospecha la persistencia de tejido tumoral o la existencia de un resto tiroideo de tamaño mayor del deseable, así como en tumores de tipos histológicos más agresivos, oscila entre 100 - 200 mCi⁸. Cuando lo que se pretende es solo la ablación de restos en el lecho tiroideo la dosis administrada varía según la práctica de cada centro pero basta con dosis menores, entre 30 - 100 mCi^{8,95}, habiéndose demostrado que la eficacia de la dosis de 30 mCi es similar a la de 100^{6,7}, incluso en pacientes con tumores de riesgo intermedio¹³⁶.

Así, se han establecido tres categorías de riesgo para decidir la indicación o no de tratamiento con radioyodo¹⁰² y la dosis a administrar:

- Riesgo alto, en la que siempre está indicado el tratamiento y habitualmente a dosis altas, si presentan alguna de las siguientes características:

- importante extensión extratiroidea
- tumor primario mayor de 4 cm.
- sospecha o certeza de metástasis a distancia

- Riesgo medio, en los que se debe individualizar la indicación y emplear dosis menores, si presentan alguna de estas características:

- tumor primario entre 1 - 4 cm
- tipo histológico agresivo
- invasión vascular
- adenopatías cervicales
- extensión extratiroidea microscópica
- multifocalidad
- niveles de tiroglobulina elevados en el posoperatorio

- Riesgo bajo, en los que en principio no estaría indicado el tratamiento, si cumplen todas estas condiciones:

- carcinoma papilar clásico o variante folicular
- tumor primario menor de 1 cm
- intratiroideo
- no invasión vascular
- nivel bajo de tiroglobulina posoperatoria
- ausencia de datos clínicos de adenopatías o metástasis a distancia

Aunque estas indicaciones parecen claramente establecidas, se ha observado que otro factor con gran influencia en la decisión de este tratamiento es la percepción subjetiva, tanto del paciente como de su médico responsable, del riesgo de muerte causada por el tumor¹³⁷. Pese a que las guías clínicas recomiendan un uso más restrictivo del tratamiento con ¹³¹I, en la práctica habitual se emplea en la mayoría de los casos¹²⁶.

En aquellos casos de riesgo bajo o medio si se decide no administrar dosis terapéutica de ¹³¹I es preciso realizar un rastreo diagnóstico junto con determinación de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina¹⁰². Si en este rastreo se observa la existencia de un importante resto tumoral o metástasis a distancia pasaría a ser un caso de alto riesgo; si solo se observa captación en el lecho tiroideo se debe considerar la administración de 30 - 100 mCi para destruir el tejido residual y facilitar el seguimiento, y si el rastreo es negativo con tiroglobulina y anticuerpos también negativos no precisaría radioyodo.

Entre 2 y 10 días después de la administración de la dosis ablativa de ¹³¹I debe realizarse un rastreo corporal total⁸ dada su mayor sensibilidad respecto al rastreo previo a la hora de detectar invasión local o metástasis a distancia. También debe hacerse justo antes de la ablación una determinación de tiroglobulina plasmática. El hallazgo de un remanente en lecho tiroideo que capte menos del 2 % de la dosis administrada junto con niveles de tiroglobulina menores de 1 µg / l (con anticuerpos anti-tiroglobulina

negativos) son datos de buen pronóstico y pueden hacer innecesaria la práctica de nuevos rastreos con ^{131}I incluso en casos previamente considerados de medio o alto riesgo¹³⁸.

Aunque los tumores de variedades más agresivas (columnar, de células altas, esclerosante difusa, insular, folicular pobremente diferenciado o de células de Hürthle) tienen menor expresión del cotransportador Na/I, por lo que la captación del radioyodo está disminuida, pueden presentar buena respuesta al tratamiento con ^{131}I ¹³⁹.

Los efectos secundarios del tratamiento en general son leves y transitorios¹⁴⁰. En los primeros días es frecuente la aparición de náuseas, dolor epigástrico, sialoadenitis y disgeusia, que habitualmente desaparecen en pocos días. La xerostomía por afectación crónica de las glándulas salivares es menos frecuente, su prevención mediante secretagogos de saliva (zumo de limón, chicle) tras la administración del ^{131}I no ha demostrado clara eficacia¹⁴¹. Otras complicaciones locales descritas de forma esporádica incluyen candidiasis oral, caries, parálisis facial y casos aislados de tumores salivares.

Si persiste un importante resto tiroideo tras la cirugía, la tiroiditis rádica que se produce puede causar dolor e inflamación locales, y en casos extremos obstrucción de la vía aérea. Lo mismo ocurre a otros niveles si existen metástasis a distancia voluminosas. Este efecto se puede reducir mediante la administración de corticoides los días previos y posteriores al tratamiento con ^{131}I .

En varones se ha observado alteración de la espermatogénesis tras repetidas dosis de ^{131}I , sin disminución en los niveles de testosterona. En las mujeres puede producirse fallo ovárico transitorio o menopausia precoz, sobre todo en las más próximas a la edad de menopausia fisiológica. Pese a la acción mutagénica de la radiación no se produce aumento de malformaciones, tumores tiroideos o de otros órganos en los hijos de madres tratadas con ^{131}I , aunque sí una mayor tasa de abortos en el primer año tras la dosis, por lo que se desaconseja el embarazo en este tiempo¹⁴⁰.

El riesgo potencialmente más grave es la aparición de nuevos tumores asociados a la radiación. Se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar un segundo tumor de aproximadamente el 9 % respecto a la población general^{142,143}, sobre todo de mama,

próstata, glándulas salivares, riñón y leucemias. Aunque el factor más claramente asociado con la aparición de estos segundos tumores es el tratamiento con radioyodo, en algunos de ellos (renales, salivares, prostáticos y mielomas) también aumenta la frecuencia en pacientes no tratados con ^{131}I ¹⁴⁴, lo que puede suponer la participación de otros factores genéticos o ambientales, o bien la existencia de un sesgo producido por el seguimiento más estrecho que se realiza a estos pacientes.

Dado que en los carcinomas diferenciados de tiroides las células tumorales expresan receptores de membrana para TSH que responden a su estímulo con un aumento del crecimiento celular, la **supresión de los niveles plasmáticos de TSH mediante dosis suprafisiológicas de L-T₄** se emplea habitualmente para disminuir el riesgo de recidiva⁸. El grado de supresión de TSH depende del riesgo que presenta el tumor, así en los de riesgo deben conseguirse niveles menores de 0,1 mU/l, mientras que en los de riesgo medio parece suficiente con mantener niveles entre 0,1 - 0,5¹³³, y en los de bajo riesgo podría no ser precisa la supresión, aunque resulta prudente mantener la TSH también entre 0,1 - 0,5 mU/l. Las técnicas actuales de determinación de TSH son capaces de detectar niveles de hasta 0,01 mU/l, pero no se ha observado que suprimir la TSH hasta estos niveles produzca una mejoría adicional del pronóstico respecto al conseguido con 0,1 mU/l, incluso en los tumores de mayor riesgo¹⁴⁵.

Por otra parte, el hipertiroidismo subclínico prolongado que se precisa para mantener la supresión de TSH puede tener consecuencias negativas¹⁴⁶, sobre todo en pacientes ancianos, en los que hay un aumento de la frecuencia de fibrilación auricular y osteoporosis. Se ha descrito también una mayor incidencia de determinados tumores en pacientes con niveles elevados de hormonas tiroideas, parece que a través de su unión a un receptor de membrana, la integrina $\alpha_v\beta_3$, que se expresa en la membrana de varias células tumorales, sobre todo de mama, próstata e hígado¹⁴⁷. Estos receptores son los responsables de las acciones extragenómicas de las hormonas tiroideas, a diferencia de los receptores nucleares tradicionales, y podrían justificar al menos en parte la mayor incidencia de segundos tumores en los pacientes tratados por un carcinoma diferenciado de tiroides. Todos estos problemas hacen recomendable el empleo de dosis más bajas de L-T₄ para conseguir una supresión menos intensa, al menos en los pacientes de mayor edad y con tumores de bajo riesgo¹⁴⁸.

En los últimos años incluso se discute la auténtica indicación del tratamiento supresor, dado que en el único ensayo prospectivo realizado con este fin no se encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia o tasa de recidiva entre los pacientes que recibieron tratamiento supresor y los que lo recibieron solo sustitutivo¹⁴⁹.

La **radioterapia externa** puede estar indicada en pacientes con tumores localmente avanzados que no sean resecables⁸ y ha mostrado un buen control de la enfermedad local si los restos extratiroideos son de pequeño tamaño, aunque si el tejido tumoral residual es grande su eficacia es mucho menor¹⁵⁰. También puede ser útil como tratamiento paliativo en metástasis localizadas que no responden al tratamiento con ¹³¹I, sobre todo a nivel óseo donde reduce el dolor local y el riesgo de fractura¹⁵¹.

La **quimioterapia convencional** no ha demostrado utilidad en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides⁸. El fármaco más estudiado es la doxorrubicina, sola o en combinación con cisplatino, pero la tasa de respuesta tumoral en general es baja y de pocos meses de duración; se han probado otros agentes de forma aislada o en pequeños estudios, también con escasos resultados¹⁵².

En los últimos años se han desarrollado una serie de fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas más específicas, que están mostrando mejores resultados que la quimioterapia convencional^{153,154}. Dado que estos fármacos no se pueden considerar tratamiento inicial dado que su indicación se limita a los casos recidivantes o con metástasis resistentes al tratamiento con ¹³¹I, serán tratados más adelante.

IV.4.- Sistemas de estadiaje

Como se ha comentado, el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides depende del grado de riesgo del tumor. Por ello, se han desarrollado varios sistemas de estadiaje en un intento de obtener información pronóstica basada en datos rápidamente disponibles tras el tratamiento quirúrgico inicial¹⁵⁵.

Las principales variables que emplean estos sistemas son las que han mostrado mayor relación con la evolución posterior en los estudios a largo plazo:

- edad y sexo del paciente
- tipo histológico del tumor
- tamaño
- extensión extratiroidea
- presencia de adenopatías cervicales
- metástasis a distancia

Básicamente, todos estos sistemas dividen a los pacientes en cuatro categorías en función del riesgo de recidiva o mortalidad a más o menos plazo, y las diferencias entre ellos radican en la distinta valoración de las variables incluidas. Estos sistemas, además de su utilidad en el tratamiento y pronóstico de los pacientes, permiten la comparación de resultados entre distintos centros y técnicas, así como la adecuada interpretación de los estudios clínicos publicados⁸.

La clasificación recomendada por la mayoría de los consensos^{8,95} es la basada en el sistema TNM (Tumor - Nodules - Metastases) de la AJCC, aunque la reciente guía de la NCCN rechaza su uso¹⁰².

TNM: Ideado para la clasificación de tumores sólidos entre 1943 y 1952, se ha desarrollado por la International Union Against Cancer (UICC) y adoptado también por el American Joint Committee on Cancer (AJCC); se han publicado 7 ediciones desde la primera en 1977, la última en 2009.

Este sistema incorpora tres variables principales:

T (tamaño del tumor primitivo):

- T1: menor o igual a 2 cm. de eje mayor
- T2: mayor de 2 cm. y menor o igual a 4 cm.
- T3: mayor de 4 cm. o con mínima extensión extratiroidea
- T4a: tumor de cualquier tamaño que invade los tejidos blandos subcutáneos, tubo respiratorio, esófago o nervio recurrente
- T4b: invasión de la fascia prevertebral o afectación de carótida o vasos mediastínicos
- TX: tamaño del tumor desconocido pero sin invasión extratiroidea

En la última edición se ha subdividido la categoría T1 en T1a para tumores menores o iguales a 1 cm. y T1b, y se han añadido los descriptores "s" para tumores únicos y "m" para multifocales¹⁵⁶, aunque estas modificaciones no afectan al estadiaje.

N (adenopatías):

- N0: ausencia de adenopatías
- N1a: adenopatías limitadas al compartimento central
- N1b: adenopatías en compartimentos laterales o mediastínico superior
- NX: adenopatías no evaluadas durante la intervención

M (metástasis a distancia):

- M0: ausencia de metástasis
- M1: metástasis a distancia
- MX: metástasis no comprobadas. En la última edición se ha eliminado esta categoría, que ha pasado a ser cM0 (ausencia clínica de metástasis)¹⁵⁷

En función de los resultados de estas 3 variables, junto con la edad que se considera el factor pronóstico más importante¹⁵⁸ y el tipo histológico (diferenciado tanto papilar como folicular, medular y anaplásico), se han establecido los siguientes estadios de riesgo:

I: en menores de 45 años cualquier T y cualquier N con M0, y en pacientes con 45 años o más T1 N0 M0.

II: en menores de 45 años cualquier T y cualquier N con M1, y T2 N0 M0 en mayores.

III: en pacientes con 45 o más años T1-3 N0-1a M0

IV-A: a partir de los 45 años con T1-4a N0-1b M0

IV-B: a partir de 45 años con T4b cualquier N M0

IV-C: a partir de 45 años con cualquier T, cualquier N y M1

Los carcinomas medulares se clasifican como mayores de 45 años independientemente de la edad del paciente, y los anaplásicos son todos estadio IV, aunque los operables se clasifican como IV-A.

El carcinoma diferenciado de tiroides es el único en el que se hace distinción por edad en la clasificación TNM¹⁵⁸, de tal modo que la presencia de adenopatías no influye en el pronóstico en los menores de 45 años mientras que en los mayores pasan como mínimo a estadio III; y las metástasis a distancia solo suponen un discreto aumento del riesgo en los más jóvenes (estadio II) cuando en los mayores supone pasar al grado de peor pronóstico (estadio IV-C).

Esta distinción por edad ha sido criticada por algunos autores¹⁵⁹ que, tras revisión de una amplia casuística obtenida de la base de datos del Programa SEER²², encontraron que en el estadio II el pronóstico era peor en los menores de 45 años y la

mortalidad era 11 veces mayor que en el estadio I, mientras que en los mayores de 45 años no había diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos, lo que lleva a concluir a estos autores que la clasificación actual subestima la importancia pronóstica de las metástasis en el grupo más joven.

Además, el uso como variable categórica de una variable continua como la edad resulta muy discutible ya que el punto de corte es arbitrario. Así, en la revisión referida antes, la media de edad de los pacientes al diagnóstico era de 44,6 años con una desviación estándar de 15,5; por lo que muchos pacientes fueron adscritos a uno u otro grupo de edad por cuestión de meses, pese al importante cambio en el pronóstico que ello supone.

Otra de las críticas recibidas por este sistema de clasificación es que no incluye por el momento diferencias entre las variantes histológicas de mejor pronóstico (clásicas y variante folicular de carcinoma papilar) y aquellas más agresivas (insular, de células altas o folicular pobremente diferenciado)¹⁵⁸. Parece que está previsto incluir estas variantes en futuras ediciones del sistema. Tampoco incluye el sexo como variable pronóstica, pese a que múltiples estudios epidemiológicos han encontrado mejor evolución en mujeres y algunos sistemas de estadiaje lo incluyen entre las variables estudiadas.

Un problema adicional es la presencia de metástasis inadvertidas en el estudio inicial en pacientes que, por ser considerados de bajo riesgo, no reciben dosis ablativa de ¹³¹I que pondría de manifiesto estas metástasis y empeoraría claramente el pronóstico.

Pese a estas limitaciones, por su sencillez y difusión el sistema TNM es el recomendado en la mayoría de guías clínicas^{8,95,97,160} y puede acabar por convertirse en el “lenguaje común” para la evaluación y seguimiento del carcinoma de tiroides.

EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Byar et al. 1979¹⁶¹): Fue el primer proyecto para diseñar un sistema pronóstico para el cáncer de tiroides basado en los factores de riesgo conocidos hasta entonces. El estudio se realizó sobre una muestra de 1183 pacientes procedentes de 23 hospitales de varios países europeos seguidos entre 1966 y 1977, si bien finalmente el análisis se efectuó solo de los 507 casos de los que se disponía información respecto a todas las variables estudiadas.

Tras el análisis multivariante los autores desarrollaron la siguiente ecuación:

$$\text{Edad (años)} + 12 \text{ si } \text{♂} + 10 \text{ si extensión extratiroidea} + x + y$$

siendo $x = 10$ puntos en el caso de carcinoma folicular pobremente diferenciado o medular, o 45 en los anaplásicos; e $y = 15$ puntos si metástasis única o 30 si múltiples.

Según la puntuación obtenida se establecieron 5 estadios de riesgo según su supervivencia a los 5 años:

- < 50 (173 pacientes): 95 %
- 50 - 65 (102 pacientes): 80 %
- 66 - 83 (96 pacientes): 51 %
- 84 - 108 (68 pacientes): 33 %
- > 108 (68 pacientes): 5 %

Un dato a tener en cuenta para la interpretación de estos estadios es el hecho de que el objetivo final del estudio es la mortalidad global y no la específica por el tumor, ya que los autores reconocen que no disponían de este dato. Esto hace que la edad sea la variable con más peso estadístico en la ecuación, por delante del tipo anaplásico y de las metástasis múltiples, al no poder evitar el sesgo de que, aunque la edad avanzada es un factor de riesgo de mortalidad específica por carcinomas tiroideos, también lo es de cualquier otra causa de muerte.

Por otra parte, sorprende la elevada puntuación atribuida al sexo masculino cuando, en la mayoría de sistemas, no se incluye como variable de riesgo o se hace solo de modo marginal.

AMES (Cady y Rossi, 1988¹⁶²): Acrónimo de *Age, Metastases, Extent y Size*. Desarrollado a partir de una muestra de 821 pacientes tratados en la *Lahey Clinic Foundation* entre 1941 y 1980, divide a los pacientes en dos grupos en función de estas variables:

- Bajo riesgo:
 1. Todos los pacientes menores de 40 (varones) o 50 años (mujeres) sin metástasis
 2. En los pacientes mayores de estas edades, aquellos cuyo tumor primitivo sea menor de 5 cm., sea intratiroideo en el caso de los carcinomas papilares o con mínima invasión capsular en los foliculares, y no presenten metástasis a distancia
- Alto riesgo:
 1. Todos los pacientes con metástasis a distancia, independientemente de su edad
 2. En los pacientes mayores, aquellos que no cumplan alguna de las condiciones para considerarlos de bajo riesgo

Dentro de los pacientes estudiados para el desarrollo del sistema, que fueron los 511 tratados antes de 1961, el 81 % se encuadran en la categoría de bajo riesgo y presentan una mortalidad secundaria al tumor del 5,1 %, mientras que los de alto riesgo tienen una mortalidad del 59 %. En la comprobación¹⁶³ realizada sobre los 310 pacientes tratados a partir de 1961 el porcentaje de pacientes calificados como de bajo riesgo fue del 89 % y su mortalidad del 1,8 %, mientras que en los de alto riesgo la mortalidad fue del 46 %.

En general, este sistema parece excesivamente simplista y presenta varias deficiencias importantes:

- incluye dentro de la categoría de alto riesgo a pacientes muy heterogéneos, cuyo riesgo probablemente sea muy distinto y puede

justificar que la mortalidad en este grupo sea menor de la encontrada en los calificados como de alto riesgo por otros sistemas

- emplea todas las variables como categóricas, incluso las continuas como la edad o el tamaño del tumor primitivo
- no incluye como variables de riesgo la presencia de adenopatías o la extensión de la cirugía basándose tan solo en que estudios previos no habían demostrado que implicaran un peor pronóstico
- aunque incluye el sexo como variable, solo actúa como modificadora de la edad
- el tipo histológico del tumor también interviene solo como modificador de la importancia atribuida a la extensión extracapsular, y no se especifica lo que se debe considerar como "afectación capsular menor" en el caso de los carcinomas foliculares
- como los propios autores reconocen, puede existir un importante sesgo en la determinación del límite de tamaño en 5 cm. ya que en un importante porcentaje de pacientes del grupo inicial en el que se desarrolló el sistema no se disponía de este dato. Por otra parte, este punto de corte parece excesivamente alto a la vista del riesgo encontrado en tumores de tamaño menor por muchos autores

Basándose en este sistema surgió el **DAMES** (Pasiaka et al., 1992¹⁶⁴) que, además de las variables del AMES, incluye la aneuploidía del DNA (de ahí la D del nombre).

Para su desarrollo se estudiaron 74 pacientes solo con carcinomas papilares tratados en el Hospital Karolinska, con un seguimiento medio de 55 meses, a los que se realizó además estudio del contenido de DNA tanto de las muestras obtenidas por PAAF como de las piezas quirúrgicas, y se establecieron tres categorías de riesgo:

- bajo: pacientes calificados de bajo riesgo por el AMES y presentaban tumores euploides
- intermedio: pacientes calificados de alto riesgo por el AMES pero que presentaban tumores euploides

- alto: pacientes de alto riesgo en el AMES que presentaban tumores aneuploides

No se encontró ningún caso con aneuploidía entre los pacientes de bajo riesgo por el AMES.

El grupo de bajo riesgo estaba compuesto por 48 pacientes (66 %), de los que solo 4 presentaron recurrencia local o metástasis y uno de ellos falleció por causas no relacionadas con el tumor.

En el grupo de riesgo intermedio había 22 pacientes (30 %) y 12 de ellos presentaron recurrencia o metástasis, aunque tres de ellos estaban libres de enfermedad al cierre del estudio y solo uno falleció por el tumor.

Solo hubo tres pacientes en el grupo de alto riesgo, y todos desarrollaron precozmente metástasis y fallecieron en un plazo máximo de 24 meses.

Aparte de los problemas propios del AMES, este sistema tiene grandes limitaciones que lo han llevado al desuso:

- el número de pacientes que acabaron en el grupo de alto riesgo es extremadamente bajo como para poder extraer conclusiones, pese a la muy mala evolución que tuvieron
- el número total de pacientes incluidos en el estudio fue bastante bajo, lo que resta potencia estadística a los resultados; así como el tiempo medio de seguimiento, que resulta escaso para comprobar diferencias en un tumor de evolución tan lenta
- al requerir el estudio del DNA tumoral pierde la sencillez que presentan los sistemas basados solo en variables clínicas y anatomo-patológicas.

Pese a ello, su fundamento teórico resulta muy interesante, habida cuenta que su desarrollo precedió en varios años al descubrimiento de las mutaciones somáticas en las células tumorales y puede servir como base para desarrollar nuevos sistemas que incluyan estas mutaciones entre las variables de riesgo.

Clase clínica (DeGroot et al., 1990¹⁶⁵): desarrollado sobre una muestra de 269 pacientes con carcinoma papilar tratados en la Universidad de Chicago con un seguimiento medio de 12 años.

Se trata de un sistema clínico muy sencillo que clasifica a los pacientes en cuatro clases en función de los hallazgos anatómo-patológicos:

- **Clase I** (128 pacientes): tumores intratiroides
- **Clase II** (89 pacientes): adenopatías cervicales
- **Clase III** (29 pacientes): tumor extratiroideo o adenopatías irresecables
- **Clase IV** (20 pacientes): metástasis a distancia

3 pacientes no pudieron ser adscritos a ninguna clase por falta de datos.

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre las clases I y II, mientras que en la clase III aumentaba 5,8 veces respecto a la I y en la IV 47 veces. En cuanto a las recurrencias, la presencia de adenopatías cervicales (clase II) duplica el riesgo respecto a la clase I.

Aunque a lo largo de su exposición los autores encuentran otros factores asociados con el pronóstico como la edad, el tamaño del tumor primitivo, la extensión de la tiroidectomía o el tratamiento ablativo con ¹³¹I, no se incluyen en la asignación a las distintas clases.

Por su sencillez y buena correlación con la evolución clínica, resulta un sistema atractivo para su uso en la práctica habitual; aunque la incorporación de otras variables probablemente podría mejorar su valor pronóstico.

MACIS (Hay et al., 1993¹⁶⁶): Acrónimo de *Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion y Size*, son las variables que en el análisis practicado presentaron valor pronóstico independiente.

El estudio se realizó sobre 1779 pacientes con carcinomas papilares atendidos en la Clínica Mayo entre 1940 y 1989, con un seguimiento mayor de 26.000 pacientes-años que se dividieron en dos grupos: 764 tratados entre 1940 y 1964 en los que se realizó el análisis multivariante para el desarrollo de la fórmula pronóstica, y los 1015 tratados entre 1965 y 1989 en los que se validó la fórmula.

Con estas variables se desarrolló la siguiente ecuación para obtener una puntuación:

Edad en años x 0,08 (o 3,1 para pacientes menores de 40 años) + Tamaño máximo en cm x 0,3 + 1 punto si la tiroidectomía no fue total + 1 punto si hay invasión extratiroidea + 3 puntos en caso de metástasis a distancia

En función de la puntuación obtenida se establecieron cuatro grupos de riesgo según la posibilidad de mortalidad a 20 años:

- < 6 puntos (83,9 % de los pacientes) con una mortalidad del 0,9 %
- Entre 6 - < 7 (8,3 % de los pacientes) con una mortalidad del 11,3 %
- Entre 7 - < 8 (3,3 % de los pacientes) con una mortalidad del 44,4 %
- Mayor o igual a 8 (4,5 % de los pacientes) con una mortalidad del 76,5 %

En la publicación original que presenta la ecuación y su desarrollo se expone también una comparación de los resultados obtenidos según estos grupos de riesgo con otros sistemas pronósticos existentes entonces, observándose muy buena correlación con el TNM, AMES y EORTC.

Entre las variables estudiadas, el sexo y la presencia de adenopatías cervicales no presentaron valor pronóstico independiente, por lo que no se incluyen en la fórmula, mientras que la extensión de la tiroidectomía sí resultó ser un factor pronóstico, sin que en el estudio se especifique si ocurre en todos los casos o solo en los tumores mayores

de 1 cm. como han encontrado algunos autores¹¹¹, aunque esta conclusión ha sido criticada por otros autores^{167,168} e incluso un análisis de la base de datos SEER ha concluido que la mortalidad es similar tanto en pacientes de alto y bajo riesgo independientemente de la extensión de la tiroidectomía¹¹².

Otra limitación de este sistema es que en principio solo resulta aplicable a los carcinomas papilares.

Pese a tratarse de una fórmula relativamente sencilla, con unos puntos de corte fáciles de recordar y que maneja la edad como una variable cuantitativa de forma probablemente más correcta, el uso de este sistema en la práctica clínica ha sido muy limitado.

Ohio (Mazzaferri y Jhiang, 1994¹⁶⁹): Basado en un estudio realizado en dos hospitales de Ohio que reunieron un total de 1355 pacientes seguidos una media de 15,7 años (un 14 % hasta 30 años).

El objetivo principal de este estudio era valorar el impacto a largo plazo del tratamiento médico y quirúrgico de los carcinomas diferenciados, tanto papilares como foliculares.

Para ello establecieron cuatro estadios en función de las características anatómo-patológicas del tumor, modificando una clasificación previa desarrollada por los propios autores:

	I	II	III	IV
Tamaño (cm.)	< 1,5	1,5 - 4,4	≥ 4,5	Cualquiera
Adenopatías cervicales	No	Si	Cualquiera	Cualquiera
Invasión local	No	No	Si	Cualquiera
Metástasis a distancia	No	No	No	Si

Otros factores clínicos que aumentaron la mortalidad por el tumor fueron la edad y el sexo masculino. En cuanto a las recurrencias tumorales la edad tuvo un efecto distinto, con mayor tasa en los menores de 20 años, que desciende entre los 20 y los 60, aumentando de nuevo a partir de esta edad. La multifocalidad también resultó ser un factor pronóstico de mortalidad a partir de 3 focos.

Se hallaron diferencias según el tipo de tumor, con una mortalidad mayor en los foliculares, pero estos tumores aparecieron en pacientes de mayor edad, eran de mayor tamaño y presentaban mayor proporción de adenopatías mediastínicas y metástasis a distancia que los papilares ya desde el diagnóstico, por lo que el tipo de tumor no resultó ser una variable independiente. Además, cuando se excluyeron los pacientes que presentaban metástasis desde el inicio, las diferencias entre ambos tipos histológicos perdieron la significación estadística.

En cuanto a los factores terapéuticos relacionados con la supervivencia, los autores hallaron una disminución significativa en las tasas de mortalidad y recurrencia en aquellos pacientes a los que se les practicó de inicio tiroidectomía total o casi total frente a los que se les realizaron intervenciones menos extensas.

El tratamiento ablativo con ^{131}I se asoció con una menor mortalidad y recidivas, mientras que con la radioterapia externa fueron mayores y tanto el tratamiento supresor con L-T₄ como la ausencia de tratamiento tras la cirugía presentaron resultados intermedios. Sin embargo, estas diferencias no eran válidas porque las características de los pacientes que recibieron cada uno de estos tratamientos médicos eran muy distintas.

El tiempo transcurrido desde las primeras manifestaciones de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento también resultó un factor pronóstico, ya que los pacientes que fallecieron presentaron una demora media de 18 meses frente a los 4 de los supervivientes.

En el análisis multivariante, las variables con efecto independiente sobre la mortalidad fueron edad, sexo, tamaño del tumor primitivo, extensión extratiroidea, presencia de adenopatías, metástasis, retraso del tratamiento inicial, extensión de la cirugía y tratamiento adicional con ^{131}I . Pese a ello, no se recalculó el sistema añadiendo estas variables.

NTCTCS (Sherman et al. en representación del National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group, 1998¹⁷⁰): desarrollado a partir de un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 1607 pacientes procedentes de 14 centros de Estados Unidos y Canadá, con un seguimiento medio de 42,3 meses.

En este sistema se incluyeron edad menor e igual o mayor de 45 años, tipo histológico, tamaño del tumor primitivo (menor de 1 cm., entre 1 y 4, y mayor de 4 cm.), características del tumor (multifocalidad, invasión extratiroidea micro o macroscópica, carcinoma folicular pobremente diferenciado) y presencia de metástasis en ganglios cervicales o a distancia.

En función de las combinaciones de estas variables se establecieron 4 estadios:

Tabla 3.- Estadios del sistema NTCTCS (N.A.: no aplicable)

	Papilares		Foliculares	
Edad (años)	< 45	≥ 45	< 45	≥ 45
Tamaño (cm.)				
< 1	I	I	I	II
1 - 4	I	II	I	III
> 4	II	III	II	III
Características				
Multifocal microscópico	I	II	I	III
Multifocal macroscópico	I	II	II	III
Extratiroideo microscópico	I	II	I	III
Extratiroideo macroscópico	II	III	II	III
Pobremente diferenciado	N.A.	N.A.	III	III
Metástasis				
Adenopatías cervicales	I	III	I	III
Extracervicales	III	IV	III	IV
Medulares		Anaplásicos Todos grado IV		
Hiperplasia de células C	I			
Tumor < 1 cm.	II			
Tumor ≥ 1 cm. o adenopatías	III			
Extratiroideo o metástasis	IV			

La distribución de los pacientes entre los distintos estadios fue más homogénea que en otros sistemas, con un 43 % en el estadio I, 24 % en los estadios II y III, y 9 % en el IV. La supervivencia a 5 años fue del 99,8; 100; 91,9 y 48,9 % respectivamente, y el porcentaje de pacientes libres de enfermedad en este tiempo del 94,3; 93,1; 77,8 y 24,6 %.

Uno de los principales aspectos positivos de este sistema es el haberse realizado de forma prospectiva y en varios centros, sin que ninguno de ellos aportase más del 18 % de los pacientes al estudio, a diferencia del resto de sistemas que suelen estar elaborados en un solo centro y su validez puede variar al aplicarse en distintas poblaciones. Además, es aplicable también a los carcinomas medulares y anaplásicos y no solo a los diferenciados, y diferencia los papilares y foliculares, presentando estos últimos una mayor posibilidad de encuadrarse en los estadios de peor pronóstico.

Otro aspecto destacable es que incluye la multifocalidad del tumor como dato que modifica el riesgo, y especifica más claramente lo que se considera extensión extratiroidea.

Los autores realizaron una comparación con varios sistemas de estadiaje (EORTC, TNM, AMES, MACIS, Ohio), encontrando que el valor predictivo del NTCTCS estaba en todos los casos entre los mejores de estos sistemas.

Sin embargo, presenta también algunas deficiencias:

- El tiempo de seguimiento de los pacientes es muy limitado para observar diferencias en la mortalidad, ya que solo encontraron una mortalidad por el tumor del 5 % en el grupo completo
- El único subtipo histológico que diferencia es el folicular pobremente diferenciado, pero no incluye las variantes de carcinoma papilar de peor pronóstico (insular, columnar y esclerosante), y en el texto solo se especifica que no existen diferencias entre la variante clásica y la mixta papilar-folicular.

- Las diferencias de riesgo entre los carcinomas papilares y los foliculares desaparecen cuando se excluyen los carcinomas de células de Hürthle.
- Los distintos estadios se establecieron por un grupo de consenso basándose en análisis retrospectivos de diversos factores de riesgo, en lugar de determinarlos a posteriori en función de los resultados obtenidos en el grupo de pacientes. Aunque la selección de los factores de riesgo resulta adecuada, el hecho de que estuviesen predeterminados pudo haber ocasionado que no se estudiasen otros posibles factores no incluidos en la selección inicial.
- Trata la edad y el tamaño tumoral como variables categóricas, y no incluye el sexo como variable pronóstica.
- No existen diferencias en los resultados finales, tanto de mortalidad como de persistencia de la enfermedad, entre los estadios I y II para ninguno de los tipos histológicos, por lo que posiblemente se podrían incluir en una categoría única. El riesgo comienza a aumentar discretamente en el estadio III y no es claramente mayor hasta el IV.
- Por definición, incluye todos los carcinomas anaplásicos dentro del estadio IV con independencia de otras variables que pudieran mejorar su pronóstico.
- En los carcinomas medulares la supervivencia en todos los estadios es similar a la de los papilares, y en el estadio IV claramente superior a los foliculares y de células de Hürthle. En el porcentaje de pacientes libres de enfermedad ocurre lo mismo, e incluso en el estadio IV es mayor que en los papilares. Estos datos llevan a pensar que el estadiaje en este tipo histológico está claramente sobreestimado.

En nuestro país también se ha desarrollado un sistema pronóstico (Ortiz Sebastián et al., 2000¹⁷¹) para carcinomas papilares, que además incluye entre sus variables el subtipo histológico del tumor. Estudiaron 200 casos de carcinoma papilar con un seguimiento medio de 8 años y, tras el análisis de las variables recogidas, establecieron una puntuación para aquellas que presentaron valor predictivo independiente:

- **edad:** 1 punto para pacientes menores de 50 años y 2 puntos a partir de esta edad
- **tamaño:** 1 punto hasta 4 cm. y 2 puntos en los mayores
- **extensión:** 1 punto para los intratiroideos y 2 puntos para los extratiroideos.
- **variante histológica:** 1 punto para las variantes clásica, folicular y esclerosante difusa, 2 puntos para las variantes sólida y de células altas, y 3 puntos para la pobremente diferenciada, consistente en tumores con elevada tasa de mitosis y atipias, áreas de necrosis y de crecimiento trabecular, insular o sólido¹⁷².

Basándose en estas puntuaciones los autores desarrollaron el siguiente índice pronóstico: $(3 \times \text{edad}) + (2 \times \text{tamaño}) + (6 \times \text{extensión}) + (2 \times \text{variante histológica})$ y establecieron 3 estadios de riesgo:

1. bajo, por debajo de 18 puntos, con una mortalidad de 0
2. intermedio, entre 18 - 22 puntos, con una mortalidad del 17,1 %
3. alto, por encima de 22 puntos, con una mortalidad del 76,5 %

Aunque la inclusión de la variante histológica como parte del índice pronóstico resulta muy interesante, ya que algunos autores¹⁷³ han encontrado que resulta ser el principal determinante de supervivencia al menos en los casos de tumores metastáticos, el escaso volumen de pacientes con variantes de peor pronóstico (23) reduce su potencia estadística, así se incluye entre las variantes de buen pronóstico la esclerosante difusa porque no se produjo ninguna muerte entre los 5 pacientes que la portaban, cuando para la mayoría de los autores¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ presenta una evolución claramente más agresiva que las variantes clásica y folicular.

IV.5.- Seguimiento tras el tratamiento inicial

La mayoría de los carcinomas diferenciados de tiroides suelen curarse tras el tratamiento quirúrgico y en su caso con ^{131}I . Se ha comprobado que la expectativa de vida de los pacientes en remisión es similar a la de la población general^{178,179}, sin que se vea afectada por el tratamiento realizado, mientras que se reduce aproximadamente al 60 % en los pacientes que presentan recidiva tumoral¹⁷⁸.

Esto obliga a seleccionar la pauta de seguimiento de cada paciente en función de su riesgo, empleando estrategias más seguras y menos costosas en los de bajo riesgo, y siendo más intensivos en los de alto riesgo, a fin de detectar precozmente la aparición de recidivas locales o a distancia.

Las recidivas suelen aparecer en los primeros cinco años tras el tratamiento inicial, aunque pueden hacerlo incluso décadas después^{180,181}, por lo que el seguimiento de los pacientes se debe prolongar toda su vida.

Tradicionalmente, el seguimiento de estos casos se realizaba mediante la realización periódica de rastreos corporales con ^{131}I y de determinaciones de tiroglobulina plasmática. Sin embargo, la mejora progresiva de la resolución de los equipos de ecografía ha aumentado su sensibilidad para la detección de recidivas o adenopatías cervicales, pudiendo llegar a detectar adenopatías de 2 - 3 mm., por lo que esta técnica ha pasado a ser la prueba de imagen de elección para el seguimiento de estos pacientes en las principales guías clínicas^{8,95,97,102}.

La determinación de tiroglobulina debe realizarse mediante IRMA calibrado frente al estándar internacional CRM-457^{8,102}, con una sensibilidad menor de 1 µg / l. Debe realizarse simultáneamente una determinación de anticuerpos anti-tiroglobulina, dado que su presencia puede conducir a falsos negativos en la determinación de tiroglobulina. El análisis de tiroglobulina por RIA tiene menor riesgo de interferencia con los anticuerpos⁸, pero no está disponible en muchos centros y su papel en el seguimiento clínico de estos pacientes no está determinado.

Los anticuerpos antitiroglobulina están presentes al diagnóstico en un 20 % de los pacientes^{182,183} mientras que en la población general solo en un 10 %¹⁸⁴. Como posibles causas de esta asociación se han propuesto varias hipótesis:

- el aumento en los niveles de TSH, incluso dentro de límites normales, consecuencia de la tiroiditis autoinmune facilitaría el desarrollo tumoral^{185,186}
- la propia reacción inflamatoria intratiroidea sería la que facilitase la aparición del tumor^{187,188}
- existirían factores comunes que favorecen la aparición de ambas patologías^{82,189-191}

Sin embargo, otros autores⁸³ encuentran que los estudios que registran este mayor aumento de enfermedad autoinmune tiroidea en pacientes con carcinomas de tiroides presentan sesgos de selección, por lo que en el momento actual no es posible confirmar adecuadamente esta asociación.

Los niveles de anticuerpos pueden aumentar tras la ablación con ¹³¹I por exposición a altas concentraciones de tiroglobulina¹⁹² pero tras la eliminación del tejido tiroideo, deben desaparecer en una media de 3 años¹⁹³, de modo que su positividad pasado este tiempo o su reaparición tras haberse negativizado se puede considerar como un marcador de persistencia de la enfermedad^{95,192,194}; aunque otros autores no han encontrado esta relación¹⁹⁵. Se ha comprobado que una reducción del título de anticuerpos mayor del 50 % respecto a los niveles pretratamiento al cabo de 1 - 2 años tiene valor predictivo en cuanto a la remisión del tumor¹⁹⁶.

Si los niveles de tiroglobulina son detectables incluso en presencia de AC anti-TG, son claramente indicativos de la persistencia de tejido tiroideo¹⁹².

En general, se recomienda realizar a los 3 meses del tratamiento inicial una determinación de hormonas tiroideas para comprobar la adecuación del tratamiento supresor con L-T₄.

A los 6 - 12 meses se debe realizar la evaluación inicial para comprobar la ausencia de restos tumorales mediante exploración física (pese a su escasa sensibilidad), ecografía cervical y determinación de tiroglobulina plasmática estimulada con TSH, bien mediante suspensión del tratamiento con L-T₄ o preferiblemente tras la administración de TSHrh intramuscular, y anticuerpos anti-tiroglobulina. Si antes de la determinación de tiroglobulina estimulada se dispone de una determinación positiva extraída con el paciente en tratamiento supresor no es preciso realizar la determinación estimulada⁹⁵, debiendo indicarse las pruebas de imagen o bien tratamiento directamente.

Si estas pruebas son negativas, la indicación de rastreo corporal con ¹³¹I es muy discutida ya que no suele aportar información adicional en estos casos⁹⁷, y en los pacientes de bajo riesgo es suficiente para que se puedan considerar en remisión ya que la recurrencia en estos casos es muy rara, menor del 1 %⁹⁵, de tal modo que incluso se recomienda no realizar más determinaciones de tiroglobulina estimulada en pacientes de bajo riesgo si en la primera determinación los niveles de tiroglobulina son indetectables¹⁹⁷. Algunos autores¹⁹⁸ llegan aún más allá y concluyen que, si la determinación de tiroglobulina simultánea a la ablación con ¹³¹I de los posibles restos posquirúrgicos es menor de 10 µg / l, una tiroglobulina indetectable en tratamiento supresor presenta un valor predictivo negativo del 100 % por lo que no sería preciso realizarla tras estímulo con TSH.

Cuando en la ecografía se detecten restos tiroideos o adenopatías, si son menores de 5 mm. de eje menor es conveniente repetir el control ecográfico al cabo de unos meses^{95,199}, y si son mayores o presentan otros signos de sospecha se debe realizar PAAF de los mismos y si es posible determinación de tiroglobulina en el lavado de la aguja^{200,201}. Si la PAAF es positiva se procederá a la extirpación quirúrgica de estas

recidivas si son accesibles o a su destrucción mediante una dosis de ^{131}I ; y si es negativa se mantendrá su vigilancia periódica⁸.

Un nivel de tiroglobulina tras estímulo mayor de 2 $\mu\text{g} / \text{l}$ en esta primera determinación después del tratamiento inicial predice fuertemente la aparición de recidivas²⁰² y, si no se aprecian restos cervicales en la ecografía, se debe administrar una dosis elevada de ^{131}I y realizar el rastreo corporal con esta dosis a fin de encontrar su origen⁹⁵, o bien realizar primero el rastreo con dosis baja y, si es positivo, administrar una dosis terapéutica de ^{131}I salvo que la captación se encuentre en un lugar accesible para su extirpación quirúrgica.

Si la tiroglobulina tras estímulo es detectable pero menor de 2 $\mu\text{g} / \text{l}$ debe mantenerse el tratamiento con L-T_4 a dosis supresoras y repetirse la determinación con estímulo al cabo de un año. Si en este control se hace indetectable se puede considerar curado al paciente, si aumenta se debe considerar como recidiva y actuar en consecuencia, y si se mantiene estable se seguirá con el tratamiento supresor y las determinaciones periódicas de tiroglobulina tras estímulo.

Un problema diagnóstico importante se produce cuando se encuentran niveles elevados de tiroglobulina, indicativos de persistencia de tejido tiroideo, pero el rastreo con ^{131}I es negativo y en la ecografía cervical no se observan lesiones sospechosas. En esta situación el manejo tradicional consistía en la administración de una dosis terapéutica de ^{131}I y realizar en los días posteriores un rastreo, en el que muchas veces se observan las metástasis que habían pasado inadvertidas con la dosis diagnóstica. Sin embargo, con cierta frecuencia la falta de captación del ^{131}I por las células neoplásicas se debe a su desdiferenciación, en cuyo caso ofrece mejores resultados la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluor-desoxiglucosa; preferiblemente previo estímulo con TSHrh, aunque la mejora que se consigue con la administración de TSHrh es escasa²⁰³.

Otras posibles indicaciones para la PET-TC⁸ serían el estadiaje inicial de la enfermedad en casos de tumores pobremente diferenciados o carcinomas de Hürthle invasores, sobre todo en los casos de alta sospecha de extensión por otras pruebas de imagen o niveles elevados de tiroglobulina, herramienta pronóstica para identificar los pacientes con metástasis que presentan mayor riesgo de progresión²⁰⁴ y menor

probabilidad de respuesta al tratamiento con ^{131}I , y evaluación de la respuesta al tratamiento de recidivas locales o metástasis a distancia.

En los casos considerados en principio de muy bajo riesgo y tratados solo con tiroidectomía parcial y sin ablación con ^{131}I , la determinación de tiroglobulina estimulada y el rastreo con ^{131}I no resultan de utilidad, dado que la existencia de tejido tiroideo remanente hace que la tiroglobulina plasmática sea detectable a niveles variables en función de la cantidad de tejido²⁰⁵, y en el rastreo el trazador se fijará de forma predominante en el lecho tiroideo. El seguimiento en estos casos debe realizarse con ecografías cervicales periódicas^{8,95,206} con o sin determinación de tiroglobulina plasmática no estimulada.

En la actualidad se consideran **criterios de remisión**^{8,207} la ausencia de datos clínicos de tumor, la normalidad de las pruebas de imagen (ecografía cervical y rastreo con ^{131}I si el realizado con la dosis ablativa presentaba algo más que una discreta captación en el lecho tiroideo) y la ausencia de niveles detectables de tiroglobulina en combinación con niveles de TSH mayores de 25 $\mu\text{U/ml}$ y ausencia de anticuerpos antitiroglobulina.

En presencia de anticuerpos antitiroglobulina positivos se requieren uno o dos rastreos negativos, progresiva disminución o preferiblemente negativización de los anticuerpos, y estudio de imagen (ecografía cervical o tomografía por emisión de positrones²⁰⁸ con fluor-desoxiglucosa) negativo^{199,209}.

Muchos de los pacientes inicialmente catalogados como de moderado o alto riesgo pueden presentar en esta evaluación inicial datos de curación completa, por lo que su seguimiento y tratamiento posteriores podrían ser menos intensivos. Así, en estos casos se recomienda seguir el tratamiento con L-T₄ a dosis que mantengan los niveles de TSH por debajo de lo normal pero detectables, entre 0,1 - 0,5 mU/l al menos durante 5 - 10 años⁸, mientras que en los pacientes con persistencia de restos tumorales se debe mantener la supresión completa de TSH por tiempo indefinido.

En los pacientes con carcinomas de bajo riesgo sin datos de recidiva tras la ablación inicial con ^{131}I y en aquellos en los que no se ha practicado tiroidectomía total la recomendación es mantener los niveles de TSH dentro de la normalidad, pero parece

preferible que se encuentre en el rango bajo de la normalidad ya que se ha encontrado un umbral de 2 mU/l a partir del cual aumenta el riesgo de recidiva y mortalidad²¹⁰.

Las revisiones posteriores se realizarán de forma anual salvo que exista sospecha de recidiva o se trate de tumores calificados inicialmente como de alto riesgo, en cuyo caso puede estar indicado realizarlas con mayor frecuencia. En estas revisiones se debe realizar un examen clínico y determinación de niveles de TSH y tiroglobulina (junto con anticuerpos anti-tiroglobulina); la ecografía cervical se puede realizar de rutina a todos los pacientes o bien solo a los que presenten hallazgos sospechosos⁹⁵.

IV.6.- Tratamiento de los tumores persistentes o recidivantes.

Aunque el carcinoma diferenciado de tiroides tiene en general muy buen pronóstico, con tasas de mortalidad debida al tumor habitualmente por debajo del 10 % a largo plazo^{26-28,169}, en todas las grandes series de pacientes existe un cierto porcentaje de pacientes con recurrencias locales, metástasis a distancia y muertes causadas directamente por el tumor.

En los casos de evolución desfavorable, el orden recomendado de elección de tratamientos es⁸:

- cirugía en recidivas potencialmente curables
- ¹³¹I en tumores captantes
- radioterapia externa
- actitud expectante en tumores de comportamiento indolente y asintomáticos
- otros tratamientos por el momento en fase experimental

La **cirugía** es el tratamiento de elección en las recidivas loco-regionales si no hay metástasis a distancia, ya que puede lograr una tasa de remisión hasta 3 veces superior al tratamiento con radioyodo²⁰². La eficacia de la cirugía cervical en los pacientes con metástasis a distancia no tratables parece menor, aunque puede ser necesaria como tratamiento paliativo para prevenir obstrucción de la vía aérea.

Al igual que en el tratamiento inicial, en caso de adenopatías se debe extirpar todo el compartimento ganglionar afectado, salvo que sea técnicamente imposible por tratarse de una región ya intervenida, en cuyo caso la extirpación aislada de las adenopatías macroscópicas puede ser una opción aceptable.

El **tratamiento con ^{131}I** ha demostrado su eficacia como tratamiento adyuvante o alternativo para la erradicación tumoral, retraso de su progresión o paliación de los síntomas¹²⁶. Entre sus indicaciones claramente establecidas⁵ están la presencia de adenopatías no resecables, micrometástasis pulmonares o metástasis macroscópicas pero no operables o no completamente resecables, y metástasis no resecables en otros tejidos blandos. Otras posibles indicaciones serían metástasis recurrentes que capten radioyodo, adenopatías pequeñas o múltiples no resecables, metástasis óseas no operables, otras metástasis localizadas con captación desconocida, y carcinomas anaplásicos o pobremente diferenciados que tengan áreas significativas de tejido diferenciado con capacidad de producción de tiroglobulina. En caso de recidiva loco-regional con compromiso de la vía aérea, el tratamiento con ^{131}I puede ser útil como paliativo tras la cirugía, junto con la radioterapia local.

Si se comprueba que las recidivas locales o metástasis a distancia no son captantes de ^{131}I no estaría indicado su uso con fines terapéuticos⁵.

La eficacia del tratamiento depende de varios factores, como la avidéz por el radioyodo por parte de las células tumorales, el tipo histológico y localización, o la edad del paciente. Los pacientes más jóvenes con micrometástasis pulmonares pueden alcanzar tasas de remisión cercanas al 80 %²¹¹ con supervivencias a 10 años del 100%, mientras que en los pacientes con metástasis no captantes fue de solo el 10 %. Si solo existen metástasis pulmonares, el pronóstico es mucho mejor que el de cualquier otro tumor con afectación pulmonar.

Se considera que un paciente es resistente al tratamiento con ^{131}I si presenta alguna lesión que no lo capte, si se observa crecimiento radiológico de alguna lesión en los 12 meses posteriores a la administración del ^{131}I o si las lesiones persisten tras una dosis acumulada de ^{131}I por encima de 600 mCi^{212,213}. Ocurre con más frecuencia en los pacientes de mayor edad, con grandes metástasis o tumores pobremente diferenciados, y en aquellos con alta captación de FDG en el PET^{204,211,213}. La supervivencia media de los pacientes resistentes al tratamiento con ^{131}I oscila entre 3 y 6 años^{33,211}.

Al igual que en el tratamiento ablativo inicial, pueden emplearse dosis fijas empíricas, generalmente más altas (150 - 200 mCi) que en el tratamiento inicial, o bien dosis calculadas según dosimetría. Este último método suele emplearse sobre todo en pacientes con insuficiencia renal crónica²¹⁴, en los que el aclaramiento de la dosis administrada es menor. Aunque con estas dosis empíricas la mayoría de pacientes resultan incluso infratratados y podrían recibir dosis mayores²¹⁵ sin alcanzar la dosis absorbida máxima tolerada, establecida en 200 rads en sangre; es preciso tener precaución con dosis superiores a 200 mCi en pacientes mayores de 70 años ya que con frecuencia pueden superar esta dosis absorbida máxima²¹⁶.

No hay datos suficientes para evaluar diferencias entre la administración de la dosis de ¹³¹I tras suspensión del tratamiento con L-T₄ o tras administración de TSHrh, pero un pequeño ensayo encontró menor captación del ¹³¹I en las metástasis tras la administración de TSHrh²¹⁷ y, como este pretratamiento tampoco reduce el riesgo de crecimiento de las metástasis²¹⁸, se recomienda que el tratamiento con ¹³¹I se realice tras suspensión del tratamiento con L-T₄ y no con TSHrh⁸, a diferencia del tratamiento inicial en el que los resultados son similares entre ambos grupos¹³⁵. Sin embargo, dado que esta menor captación por las lesiones se debe a un aclaramiento renal más rápido de la dosis administrada en situación de eutiroidismo con respecto a los pacientes hipotiroideos por suspensión del tratamiento con L-T₄, también se produce una disminución de la dosis captada por el resto del organismo²¹⁹, lo que reduciría el riesgo de efectos secundarios y la estancia hospitalaria de estos pacientes²²⁰.

La administración de TSHrh previa al tratamiento de las metástasis puede ser necesaria en pacientes con hipopituitarismo concomitante ya que no pueden aumentar sus niveles de TSH endógena²²¹ o en pacientes con otras patologías que contraindiquen la suspensión del tratamiento con L-T₄²²².

El litio disminuye la eliminación de yodo por las células tiroideas sin alterar su captación, por lo que se ha planteado su uso como tratamiento adyuvante para aumentar la captación del ¹³¹I por las células tumorales sin incrementar la exposición del resto de tejidos. Aunque algunos estudios han encontrado esta mayor captación²²³ e incluso mejores resultados a corto plazo²²⁴ tras el pretratamiento con litio, otros autores no han

hallado resultados favorables²²⁵, por lo que las principales guías clínicas^{8,95} no se pronuncian claramente al respecto.

En las metástasis óseas inoperables el tratamiento con dosis altas de ¹³¹I, junto con la radioterapia externa y en su caso otros tratamientos locales (embolización arterial, ablación por radiofrecuencia) pueden aumentar la supervivencia aunque es muy raro que consigan la remisión completa. La supervivencia media de los pacientes con metástasis óseas es del 36 % a 5 años y del 10 % a 10 años²²⁶. Si existe riesgo de fractura o de afectación neurológica, el tratamiento debe realizarse previa cobertura con corticoides para minimizar el riesgo de aumento de tamaño de la metástasis.

Las metástasis cerebrales son poco frecuentes y generalmente de mal pronóstico. Debe intentarse su extirpación quirúrgica y, si no es posible, administrar ¹³¹I o radioterapia externa en función de su grado de captación del radioyodo; aunque también es muy raro conseguir la remisión completa en estos casos⁵.

Las únicas contraindicaciones absolutas para el tratamiento con ¹³¹I son el embarazo y lactancia⁵. No existe una dosis máxima, aunque es poco frecuente conseguir la remisión del tumor tras una dosis acumulada mayor de 600 mCi²¹¹, por lo que en estos casos la indicación de nuevas dosis debe individualizarse cuidadosamente; las limitaciones para su administración repetida serían la comprobación de su falta de eficacia o la aparición de efectos secundarios importantes.

Además de los efectos secundarios ya comentados previamente, las dosis repetidas pueden afectar a la médula ósea originando una disminución de las tres líneas celulares, que en general suele ser leve pero puede requerir su vigilancia periódica, sobre todo a partir de dosis acumuladas de 500 - 600 mCi. Otras contraindicaciones relativas serían la existencia de insuficiencia respiratoria restrictiva en caso de metástasis pulmonares presumiblemente hipercaptantes, o la alteración salivar en metástasis poco captantes.

La alteración de la función testicular suele ser leve y reversible en 12 - 18 meses, pero en los varones que deseen fertilidad y precisen dosis superiores a 375 mCi o presenten metástasis pélvicas es recomendable realizar almacenamiento de espermatozoides²²⁷ previo al tratamiento con ¹³¹I.

Las principales indicaciones de la **radioterapia externa** son:

- recidivas locales microscópicas no operables y no captantes de ^{131}I
- grandes lesiones cervicales no operables
- metástasis óseas dolorosas o con alto riesgo de fractura
- otras metástasis (cerebrales, etc.) no operables ni tratables con ^{131}I

Este tratamiento no suele ser curativo pero puede permitir un aumento de la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

Como ya se ha mencionado en el tratamiento inicial, la **quimioterapia convencional** es muy poco eficaz por su tasa de respuesta escasa y de corta duración, por lo que las principales guías clínicas^{8,95} no la incluyen entre sus recomendaciones, y el único fármaco aprobado para esta indicación en Estados Unidos es la doxorubicina¹⁵³.

Recientemente se ha comunicado una respuesta aceptable de la quimioterapia con vinblastina sola o en combinación con adriamicina previa a tratamiento quirúrgico en un pequeño grupo de carcinomas localmente avanzados²²⁸, con una reducción mayor del 50 % del tamaño del resto tumoral en un 44 % de los pacientes.

El aumento de los niveles de TSH, ya sea endógena mediante reducción de la dosis de L-T₄ o tras administración exógena de la misma, activa las células neoplásicas, lo que las haría más vulnerables a la acción de los fármacos citotóxicos. Así, se realizó un estudio²²⁹ sobre 16 pacientes con tumores pobremente diferenciados avanzados con metástasis pulmonares no captantes a los que se indujo una elevación de TSH reduciendo la dosis de L-T₄ o administrando TSHrh, y posteriormente fueron tratados con 6 ciclos de carboplatino y epirubicina. Dos pacientes no completaron el protocolo por toxicidad hematológica, y de los 14 restantes se consiguió la remisión completa en 1, remisión parcial en 5 y estabilización de las metástasis pulmonares en 7, aunque 4 de estos últimos fallecieron por extensión local del tumor o por metástasis cerebrales y óseas. Aunque el fundamento teórico de esta aproximación es muy interesante y los resultados prometedores, no se han encontrado otros estudios que hayan evaluado la

utilidad de los niveles elevados de TSH para mejorar la acción de la quimioterapia convencional.

Se han descrito un caso aislado²³⁰ de una mujer con un carcinoma refractario a todo tipo de tratamientos, incluidos los inhibidores de las tirosina-kinasas, que presentó respuestas completas tras tratamiento con la combinación doxorubicina-cisplatino y después paclitaxel-carboplatino, si bien estas respuestas fueron de corta duración (10 y 5 meses respectivamente).

Dada la participación de la vía de las tirosina-kinasas en el desarrollo y agresividad de los carcinomas tiroideos, en los últimos años se han desarrollado varias pequeñas moléculas **inhibidoras de las tirosina-kinasas**, que han cobrado gran interés como alternativa terapéutica para los tumores que no responden al tratamiento quirúrgico o con ¹³¹I, de forma que, aunque su uso no está oficialmente aprobado para esta indicación, las últimas guías^{8,102} ya recomiendan su uso en estos casos en el seno de ensayos clínicos o como tratamiento compasivo.

Sorafenib: es el fármaco de este grupo con el que existe mayor experiencia. Actúa sobre varias tirosina-kinasas, entre ellas la vía RAF/MEK/ERK, BRAF, RET y receptores de VEGF²³¹. Sus indicaciones aprobadas son el carcinoma hepatocelular y el de células renales avanzado, pero se han realizado varios ensayos en fase II en carcinomas tiroideos avanzados o metastásicos con resultados positivos²³²⁻²³⁵, principalmente sobre las metástasis pulmonares, mientras que las adenopatías prácticamente no se modifican y las metástasis óseas y pleurales siguen progresando²³⁶. Recientemente se han presentado los resultados de un ensayo fase III²³⁷ en el que se ha observado un aumento significativo del tiempo de supervivencia sin progresión en los pacientes tratados con sorafenib como primera línea de tratamiento tras la cirugía y el ¹³¹I, aunque por el momento no se han alcanzado diferencias en cuanto a la supervivencia global.

La dosis de inicio habitual es de 400 mg por vía oral dos veces al día y los efectos secundarios más frecuentes²³² son el "síndrome mano-pie" (eritrodisestesia palmo-plantar), pérdida de peso, *rash* cutáneo, diarrea, fatiga e hipertensión arterial. En

un 5 % de casos pueden aparecer carcinomas cutáneos u otras lesiones actínicas premalignas.

Vandetanib: inhibidor de RET y de los receptores de VEGF y EGF, por lo que está aprobado en Estados Unidos y recientemente en Europa para el tratamiento del carcinoma medular de tiroides localmente avanzado o metastásico. Se ha empleado también en el carcinoma diferenciado, y en un ensayo en fase II²³⁸ se ha observado una disminución del porcentaje de pacientes en los que progresó el tumor y un aumento de la supervivencia libre de progresión, aunque no hubo diferencias en la mortalidad ni en la tasa de respuestas parciales. La dosis empleada fue de 300 mg / día en dosis única vía oral, y los principales efectos secundarios fueron prolongación del intervalo QT, diarrea y astenia.

Sunitinib: inhibidor de los receptores de VEGF y de los subtipos 1 y 3 de RET/PTC²³⁹. Sus indicaciones aprobadas son los tumores avanzados o metastásicos del estroma gastrointestinal, de células renales o neuroendocrinos pancreáticos. Los resultados preliminares de los ensayos en fase II sobre su uso en carcinomas diferenciados de tiroides parecen prometedores²⁴⁰. Las dosis utilizadas en estos ensayos son 37,5 mg / día de forma continua o ciclos de 50 mg / día durante 4 semanas seguidos de dos semanas de suspensión del fármaco. Sus efectos secundarios son similares a los de sorafenib²⁴¹ y, de forma más específica para sunitinib aunque también ocurre con otros inhibidores de las tirosina-kinasas²⁴², alteraciones de la función tiroidea, principalmente hipotiroidismo y disminución de los niveles plasmáticos de TSH.

En los pacientes tratados con sunitinib por otros tumores y que mantienen su tiroides, este hipotiroidismo parece causado por una tiroiditis atrófica no asociada a autoanticuerpos sino a disminución de la vascularización por su acción sobre los receptores de VEGF²⁴². Sin embargo, este mecanismo no puede explicar el desarrollo de hipotiroidismo también en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, a los que se ha practicado tiroidectomía total y se mantienen en tratamiento con dosis supresoras de L-T₄. Otras explicaciones que se han propuesto son la alteración de la absorción de L-T₄ por la diarrea asociada al tratamiento²⁴¹ o la alteración del metabolismo de las hormonas tiroideas por aumento de la actividad de la desiodasa hepática tipo 3²⁴³.

Pazopanib: es un inhibidor de todos los subtipos de receptores de VEGF y PDGF²⁴⁴ pero no tiene actividad frente a RET, RET/PTC o BRAF, por lo que su efecto en el carcinoma de tiroides se basa en su acción antiangiogénica. En un ensayo en fase II²⁴⁵ a dosis de 800 mg / día en ciclos de 4 semanas se observó una tasa de respuesta parcial del 49 %, aunque sin ninguna respuesta completa. Los efectos secundarios más frecuentes fueron fatiga, hipopigmentación cutánea y capilar, diarrea y náuseas.

Gefitinib: actúa sobre los receptores de EGF, que están sobreexpresados en los carcinomas anaplásicos²⁴⁶ y en los papilares más agresivos²⁴⁷. Con indicación aprobada para el tratamiento de carcinomas de pulmón no microcíticos, en un ensayo en fase II²⁴⁸ con pacientes que sufrían distintos tipos de carcinomas tiroideos (diferenciados, medulares y anaplásicos) no se llegó a objetivar respuesta tumoral, aunque sí una discreta reducción del volumen en un 32 % de los casos, junto con una disminución de los niveles de tiroglobulina y estabilización de la enfermedad mantenida al menos 3 meses en un pequeño número de casos. Estos resultados son claramente peores que los de los otros inhibidores de las tirosina-kinasas mencionados, por lo que no parece que este fármaco vaya a ser de utilidad en el tratamiento de los carcinomas avanzados de tiroides.

Otros fármacos en fase de investigación son²⁴⁰ axitinib, motesanib, vemurafenib, dabrafenib, lenvatinib, selumetinib, talidomida, lenalidomida y celecoxib.

Aunque el perfil de seguridad de todos estos fármacos sea en general mejor que el de los citostáticos clásicos, no están exentos de efectos secundarios. Ante el curso habitualmente indolente de los carcinomas diferenciados de tiroides incluso aunque presenten metástasis, se recomienda⁸ en la mayoría de los casos mantener tan solo el tratamiento supresor con L-T₄ y reservar estos nuevos fármacos para aquellos casos con metástasis sintomáticas o en las que se objeive crecimiento significativo, preferiblemente en el seno de ensayos clínicos.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio retrospectivo en una serie de pacientes diagnosticados de carcinoma diferenciado de tiroides y tratados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) entre los años 1970 y 2011.

Población de estudio:

Pacientes diagnosticados de carcinoma diferenciado de tiroides tratados en el HGUGM.

Se revisaron un total de 1152 casos de los que, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación, se incluyeron 729 pacientes (145 varones y 584 mujeres).

Se excluyeron 423 casos (80 varones y 343 mujeres) porque 5 de ellos no fueron intervenidos, en 28 casos el diagnóstico definitivo no fue de carcinoma diferenciado de tiroides (1 anaplásico, 2 medulares y 25 adenomas foliculares atípicos sin invasión capsular), en 5 casos se perdió su seguimiento antes del año posterior a la intervención y en los 385 restantes no fue posible obtener los datos necesarios para su estadiaje.

Para descartar sesgos de selección se compararon las características disponibles de los pacientes excluidos con los incluidos y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a su distribución por sexos, edad al diagnóstico o mortalidad global. La única diferencia observada fue un porcentaje significativamente mayor de casos de carcinoma papilar en los pacientes excluidos (89,7 % frente a 80,6 en los incluidos), sobre todo a expensas de la variante clásica (82,6 % del total de pacientes no

incluidos frente a un 60,8 en los incluidos), y un menor porcentaje de carcinomas foliculares (6,6 % frente a 14,8).

Criterios de inclusión:

1. Tratamiento quirúrgico inicial.
2. Confirmación histológica del diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides.
3. Seguimiento clínico durante al menos un año, salvo fallecimiento del paciente en ese periodo.
4. Disponibilidad de los datos clínicos y anatómo-patológicos precisos para realizar el estadiaje mediante los métodos estudiados:
 - sexo y edad del paciente en el momento del diagnóstico
 - extensión de la cirugía practicada
 - tipo histológico del tumor y variante en su caso
 - tamaño del tumor primitivo
 - extensión del tumor a tejidos peritiroideos
 - presencia de adenopatías regionales
 - existencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

Criterios de exclusión:

1. No haber sido operado.
2. Diagnóstico anatómo-patológico que no fuera carcinoma diferenciado de tiroides o presencia de elementos medulares o anaplásicos en el seno de un tumor diferenciado. También se excluyeron los casos en que el informe no era concluyente, sobre todo adenomas foliculares atípicos con dudosa afectación capsular, salvo que en su evolución se objetivase comportamiento maligno del tumor.
3. Pérdida de seguimiento en el año posterior a la intervención.
4. Ausencia de alguno de los datos necesarios para el estadiaje.

Criterio diagnóstico:

El diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides se estableció en función del informe anatomo-patológico definitivo de la pieza extirpada, con independencia del resultado del estudio citológico previo o de la biopsia intraoperatoria.

Periodo de estudio:

Desde el año 1970 hasta final de abril de 2013. Se tomó como última fecha para el tratamiento quirúrgico inicial el 31 de diciembre de 2011, a fin de garantizar al menos un año de seguimiento.

Recogida de datos:

Se revisaron las historias clínicas, clásicas o electrónicas, de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides en el HGUGM en el periodo referido. Como fuente inicial de datos identificativos de los pacientes se empleó una base de casos facilitada por el Dr. Ángel Bittini, del Servicio de Medicina Nuclear del HGUGM, en la que figuraban datos de gran parte de los pacientes que recibieron tratamiento con ^{131}I a lo largo de esos años. Como fuentes secundarias de pacientes se realizó una búsqueda de las altas hospitalarias en las que figurase el diagnóstico de carcinoma de tiroides, incluyendo como términos clave para ampliar la búsqueda "papilar", "folicular" y "Hürthle", y se incluyeron pacientes procedentes de la consulta de Endocrinología del HGUGM no localizados por las vías anteriores.

Una vez seleccionados los pacientes, se realizó una exhaustiva revisión de sus historias clínicas, comprobando inicialmente la existencia de los datos clínicos y anatomo-patológicos imprescindibles para este estudio: sexo del paciente y edad al diagnóstico, extensión de la cirugía, tipo histológico del tumor, tamaño del tumor primitivo, extensión extratiroidea, presencia de adenopatías o metástasis a distancia conocida en el momento de la intervención, y datos evolutivos al menos de una revisión

clínica y analítica tras la administración de la dosis ablativa de ^{131}I o, cuando no se administró el radioyodo, al menos un año de seguimiento, salvo para los pacientes fallecidos en este periodo.

En los registros de los pacientes finalmente incluidos se consignaron, además de los datos iniciales mencionados, las siguientes variables:

- revisiones sucesivas:

- resultados de las pruebas de imagen (ecografía cervical, rastreo con ^{131}I , otras)
- determinaciones analíticas (tiroglobulina, TSH y AC anti-tiroglobulina)

- situación final del paciente al cierre del estudio:

- en remisión
- vivo con persistencia de la enfermedad
- fallecido por el tumor
- fallecido por otro motivo
- pérdida del seguimiento

Dado que el Servicio de Medicina Nuclear del HGUGM es servicio de referencia para otros centros, parte de los pacientes incluidos en el estudio han sido intervenidos y/o seguidos posteriormente en sus centros de origen. Para obtener los datos correspondientes a estos centros se ha utilizado la aplicación "Horus" de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Cuando tras la revisión de la historia clínica del HGUGM o de la aplicación Horus no se consiguió determinar la situación del paciente al cierre del estudio, se catalogó como pérdida del seguimiento y se tomaron como datos finales los de la última revisión válida, si bien estos casos se excluyeron de los cálculos sobre mortalidad.

Manejo clínico de los pacientes:

La práctica habitual en nuestro centro cuando se descubre una citología diagnóstica o sospechosa de carcinoma diferenciado de tiroides es la realización de una tiroidectomía total o casi total, con o sin linfadenectomía en función de los datos previos y la exploración del campo quirúrgico.

Cuando el diagnóstico citológico es de proliferación folicular, la técnica quirúrgica varía en función del grado de sospecha y el cirujano que practica la intervención, pudiendo realizarse tiroidectomía total de entrada o bien hemitiroidectomía más istmectomía, y si en la biopsia intraoperatoria se confirma la existencia de un carcinoma se completa la tiroidectomía en el mismo acto quirúrgico.

Si el diagnóstico se realiza a posteriori en el estudio anatómo-patológico de una pieza de tiroidectomía total realizada por otro motivo (habitualmente con el diagnóstico previo de bocio multinodular de gran tamaño, compresivo o con crecimiento intratorácico importante), el manejo es similar al de los carcinomas ya diagnosticados en el momento de la cirugía. Sin embargo, cuando la cirugía inicial es una hemitiroidectomía o tiroidectomía subtotal, la decisión posterior es variable: en los primeros años del estudio se completaba la tiroidectomía en todos los casos, independientemente del tamaño y características del tumor, para facilitar la posterior ablación de restos tiroideos con ^{131}I ; pero en los últimos años, a raíz de las recomendaciones de los principales consensos sobre el manejo de esta patología, se sigue una pauta más conservadora y en los casos de carcinomas papilares menores de 1 cm. o foliculares mínimamente invasivos, si no hay datos clínicos o histológicos de mal pronóstico, no se completa la tiroidectomía salvo que el paciente lo prefiera.

En el postoperatorio inmediato, sobre todo en los casos de tiroidectomía total, se monitoriza clínica y analíticamente el riesgo de hipocalcemia, así como la función laríngea. Si al alta no se puede descartar con suficientes garantías la existencia de un hipoparatiroidismo iatrógeno, el paciente es dado de alta con suplementos de calcio y 1,25 (OH) $_2$ -vitamina D.

Aunque a lo largo de este tiempo han sido muchos los cirujanos que han participado en las intervenciones, en general se prefiere que las realicen aquellos con más experiencia en cirugía tiroidea, por lo que un 40 % de los casos intervenidos en nuestro centro lo han sido por tan solo cuatro cirujanos principales.

Salvo en los casos que no se ha realizado tiroidectomía total o aquellos en los que se decide no realizar ablación con ^{131}I por ser considerados de muy bajo riesgo, los pacientes comienzan inmediatamente tras la cirugía con L-T₄ a dosis sustitutivas y se programan para tratamiento ablativo entre 2 y 6 meses después de la intervención. En los casos no tributarios de tratamiento con radioyodo se inicia directamente tratamiento con dosis supresoras de L-T₄.

Para conseguir el nivel adecuado de TSH previo al tratamiento ablativo con ^{131}I se procede a la suspensión del tratamiento con L-T₄ bien en las cuatro semanas previas o bien seis semanas manteniendo al paciente durante las tres primeras en tratamiento con 25 µg / 8 horas de triyodotironina. En ningún caso se ha realizado la ablación tras administración de TSHrh sin suspender el tratamiento con hormonas tiroideas. Además, se recomienda a los pacientes una dieta pobre en yodo así como evitar el uso de otros compuestos yodados (antisépticos, contrastes radiológicos, tintes capilares) durante el mes previo a la administración de la dosis ablativa para favorecer su captación.

Hasta el año 2007 se realizaba rastreo corporal con una dosis trazadora de ^{131}I 3 - 5 días antes de su administración terapéutica, a fin de estimar la actividad de los restos tiroideos y decidir la dosis empírica, que en general fue de 100 - 150 mCi en los pacientes que presentaban solo captación local y de 150 - 200 si presentaban captación extracervical no conocida hasta ese momento. A partir de ese año se comenzó a administrar la dosis empírica de ^{131}I directamente y realizar el rastreo 2 - 5 días después con dicha dosis. En el momento del rastreo, previo o posterior a la dosis terapéutica, se realiza una determinación de niveles plasmáticos de tiroglobulina, TSH y AC anti-TG.

Tras la dosis ablativa se reinstaura el tratamiento con L-T₄ a dosis supresoras y se realiza la primera revisión ambulatoria aproximadamente 3 meses después, con determinación de niveles de hormonas tiroideas para comprobar la adecuada supresión de TSH, y de calcemia sobre todo en los casos con sospecha de hipoparatiroidismo, además de la correspondiente anamnesis y exploración física.

Entre 6 - 12 meses después de la dosis ablativa de ¹³¹I se realiza una nueva revisión por el Servicio de Medicina Nuclear, con determinación de tiroglobulina, TSH y AC anti-TG y nuevo rastreo corporal. Para este rastreo sí se permite el tratamiento previo con TSHrh desde que se comercializó, a fin de evitar el hipotiroidismo secundario a la suspensión del tratamiento.

Si el rastreo es positivo se administra una nueva dosis de ¹³¹I salvo que esta captación sea solo local y de menor intensidad que en el rastreo inicial, en cuyo caso habitualmente se decide esperar, sobre todo si se comprueba disminución de los niveles de tiroglobulina respecto a los iniciales.

Si el rastreo es negativo pero en la analítica se observan niveles detectables de tiroglobulina, sobre todo si aumentan respecto a los iniciales, la práctica habitual es administrar una nueva dosis empírica de ¹³¹I y repetir el rastreo con esta dosis. Si la tiroglobulina estimulada es detectable pero a niveles menores de 10 µg / l y se observa disminución respecto al nivel inicial no se administra la dosis de ¹³¹I sino que se mantiene la vigilancia.

Si el rastreo es negativo y la tiroglobulina es indetectable o menor de 1 µg / l en ausencia de AC anti-TG se considera que el paciente está en remisión y se establece su seguimiento periódico.

Este seguimiento consiste en revisiones ambulatorias semestrales durante los 3 - 5 primeros años tras la intervención inicial y, transcurrido este tiempo sin que se objetiven datos de recidiva, se disminuye la frecuencia de las revisiones a una al año.

En estas revisiones semestrales se alternan la determinación de hormonas tiroideas manteniendo el tratamiento supresor junto con la realización de ecografía

cervical, con la determinación de tiroglobulina estimulada y la práctica de rastreo corporal con ^{131}I . La disponibilidad de TSHrh ha modificado en parte esta pauta de seguimiento, ya que si el rastreo practicado a los 6 - 12 meses tras la dosis ablativa inicial es negativo ya no se realizan nuevos rastreos todos los años sino solo determinación de tiroglobulina estimulada con TSHrh, salvo que exista sospecha clínica o ecográfica de recidiva.

Pasado este tiempo sin datos de recidiva, se reduce el grado de supresión de TSH permitiendo niveles entre 0,1 - 0,5 mU/l, y las revisiones se realizan cada 9 - 12 meses con seguimiento clínico y analítico sin suspender el tratamiento con L-T₄. Cada 12 - 18 meses se repite la ecografía cervical y cada 2 - 3 años la determinación de tiroglobulina tras estímulo con TSHrh.

En los casos en que se observan recidivas locales o metástasis a distancia captantes, se administran nuevas dosis de ^{131}I , habitualmente entre 150 - 200 mCi, que se repiten si es necesario mientras sigan siendo captantes y el paciente no presente efectos secundarios por el radiyodo. Si los restos tumorales son accesibles a tratamiento quirúrgico se intenta su extirpación, y si no lo son se intenta tratamiento con radioterapia externa. Dos pacientes recibieron quimioterapia convencional, uno de ellos falleció por progresión del tumor y el otro también presentó progresión por lo que se inició tratamiento con sorafenib que se suspendió por ausencia de efecto, y se cambió a sunitinib, con el que se mantenía estable en la última revisión.

Variables estudiadas y técnicas utilizadas:

- Datos demográficos, clínicos y quirúrgicos:

Se registraron directamente de la historia clínica los siguientes datos:

- Imprescindibles: fecha de nacimiento, sexo, fecha y extensión de la intervención, incluyendo si se practicó o no linfadenectomía y el grupo o grupos ganglionares extirpados.

- No imprescindibles: antecedentes personales de otro tumor o de irradiación cervical, antecedentes familiares de otros tumores, resultado de la PAAF, cirujano responsable de la intervención y complicaciones quirúrgicas.

- Datos anatomo-patológicos:

Se obtuvieron del informe definitivo de Anatomía Patológica los siguientes datos:

- tipo histológico del tumor y variante en su caso
- tamaño máximo, en caso de tumores multicéntricos se tomó el del foco de mayor tamaño
- extensión macro o microscópica a los tejidos blandos peritiroideos
- presencia de adenopatías tumorales en la pieza extirpada

La falta de cualquiera de estos datos excluyó al paciente del estudio.

- Primera dosis de ^{131}I :

A partir del registro del Servicio de Medicina Nuclear se registraron:

- fecha de la primera dosis de ^{131}I
- dosis administrada
- resultado del rastreo corporal previo o posterior
- niveles plasmáticos de tiroglobulina, TSH y AC anti-tiroglobulina coincidentes con el rastreo (no imprescindibles)

- Revisiones posteriores:

Los datos se obtuvieron a través de cualquiera de las fuentes referidas previamente, y su ausencia no fue motivo de exclusión:

- resultado de los sucesivos rastreos corporales con ^{131}I
- resultado de las determinaciones de tiroglobulina, TSH y AC anti-TG, tras estimulación con TSHrh o tras suspensión del tratamiento con hormonas tiroideas

- diagnóstico de recidivas locales o ganglionares
- detección de metástasis a distancia
- necesidad de nuevas dosis de ^{131}I
- necesidad de reintervención
- indicación de otros tratamientos (radioterapia externa, quimioterapia convencional, inhibidores de las tirosina-kinasas)

Las determinaciones analíticas se realizaron con los kits comerciales disponibles en cada momento en el HGUGM o en los centros de seguimiento de los pacientes. En la actualidad las determinaciones de TSH y tiroglobulina se realizan mediante inmunoquimioluminiscencia en el equipo Unicel DxI 800® (Beckman Coulter) y la de AC anti-TG, también por inmunoquimioluminiscencia, en el equipo Cobas E411®. Los rangos mínimos de detección son de 0,01 mU/l para TSH y de 0,1 µg / l para tiroglobulina, los AC se consideran negativos por debajo de 115 U/ml con la técnica actual.

Los rastreos con ^{131}I se realizaron en el Servicio de Medicina Nuclear del HGUGM, bien tras la administración de la dosis terapéutica o con dosis diagnósticas de 3 mCi. El equipo utilizado en los últimos años es el Orbiter 75® de Siemens.

- Situación final:

Se verificó la situación vital de los pacientes al cierre del estudio, con las siguientes opciones:

- vivo, en remisión completa: niveles de tiroglobulina estimulada menores o iguales a 1 µg / l con AC anti-TG negativos, y ausencia de imágenes compatibles con recidiva local o metástasis a distancia
- vivo en remisión incompleta: aquellos casos en los que persistían niveles de tiroglobulina estimulada por encima de 1 µg / l y/o metástasis a distancia detectables en las pruebas de imagen, pero sin progresión en el último año de seguimiento

- vivo en progresión: aquellos casos en los que, en el último año, se observa aumento claro de los niveles de tiroglobulina respecto a los previos y/o crecimiento de los restos tumorales
- fallecido:
 - por el carcinoma de tiroides
 - por otro tumor maligno
 - por otras causas no tumorales
- pérdida de seguimiento: pacientes de los que no se han podido encontrar datos válidos después del 31 de diciembre de 2011. A efectos estadísticos, en estos casos se ha considerado como situación final la que presentasen en la última revisión clínica válida, pero se han excluido del análisis de mortalidad.

Estudio genético del gen *FOXE1*:

En 95 de los pacientes incluidos y en 7 de los excluidos se realizó el estudio de la variante rs1867277 (NM_004473.3:c.-283G>A) del gen *FOXE1* en ADN de células procedentes de la mucosa oral. El estudio se realizó en el laboratorio del Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) como parte de un proyecto de investigación dirigido a la búsqueda de factores genéticos relacionados con la susceptibilidad al desarrollo de carcinomas tiroideos.

Todos los pacientes participaron en el estudio de forma voluntaria y rellenaron un consentimiento informado aceptando su participación en este proyecto de investigación.

En esquema, este proceso consiste en:

1. Extracción de ADN genómico a partir de saliva: Se utilizó el kit comercial *Oragene DNA Self-Collection Kit* (DNA Genotek, Ottawa, Canada), diseñado para extraer ADN genómico a partir de las células del epitelio bucal contenidas en la saliva, siguiendo el protocolo de extracción indicado

por el fabricante. Este método se caracteriza por la facilidad en la recogida de la muestra, su estabilidad a temperatura ambiente durante largo tiempo y la calidad del ADN resultante.

2. Cuantificación del ADN genómico mediante PicoGreen: La concentración de todos los ADNs se cuantificó empleando el sistema *Quant-iT PicoGreen dsDNA Reagent* (Invitrogen, Eugene, OR, USA). Este reactivo es un agente intercalante, capaz de unirse al ADN y emitir fluorescencia de una forma directamente proporcional a la cantidad de ADN presente en la reacción. El método se basa en la comparación del valor de fluorescencia de la muestra problema con los valores obtenidos por muestras de concentración creciente y conocida.
3. Genotipado mediante la plataforma KASPar: El sistema de genotipado *KASPar SNP Genotyping System* (Kbioscience, Herts, UK) es un método capaz de discriminar SNPs mediante una reacción de PCR competitiva alelo-específica. Al igual que la plataforma TaqMan[®], utiliza el principio de “transferencia de energía por resonancia de fluorescencia” (FRET), pero a diferencia de ésta, es la actividad polimerasa, y no la actividad exonucleasa, la que produce la emisión de fluorescencia. De hecho, el ensayo KASPar utiliza una enzima Taq polimerasa modificada, que carece de actividad exonucleasa. La secuencia de los primers utilizados para genotipar la variante rs1867277 (G>A) fueron 5’CCAGAGTCCAGTCCCGGTCA3’ (específico para detectar el alelo 1), 5’CAGAGTCCAGTCCCGGTCTG3’ (específico para detectar el alelo 2), y 5’TKGTGCTTCTCGAGGCGGGCA3’ fue el primer común antisentido diseñado para este estudio.
4. Interpretación de los resultados de genotipado por KASPar: El análisis del genotipado mediante KASPar se realiza utilizando el mismo equipo. La fluorescencia a tiempo final, que es el resultado de la cantidad de ADN inicial y, sobre todo, de la presencia de un determinado alelo de la variante a estudiar, se detectó utilizando el equipo *ABI PRISM[®] 7900 HT Sequence*

Detector (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Después, mediante el programa SDS, versión 2.2.2, suministrado por la misma casa comercial, se analizaron los distintos grupos de fluorescencia, como se muestra en la figura 3. Para el análisis de los tres grupos para cada SNP (homocigotos para el alelo normal, heterocigotos y homocigotos del alelo polimórfico), siempre se tuvo en cuenta el patrón de fluorescencia (intensidad y capacidad de discriminación) obtenido en el grupo inicial de controles en el que se probó cada sonda, de forma que aquellas muestras para las que el programa no asignó un genotipo automáticamente se agruparon de forma manual si reunían las condiciones adecuadas.

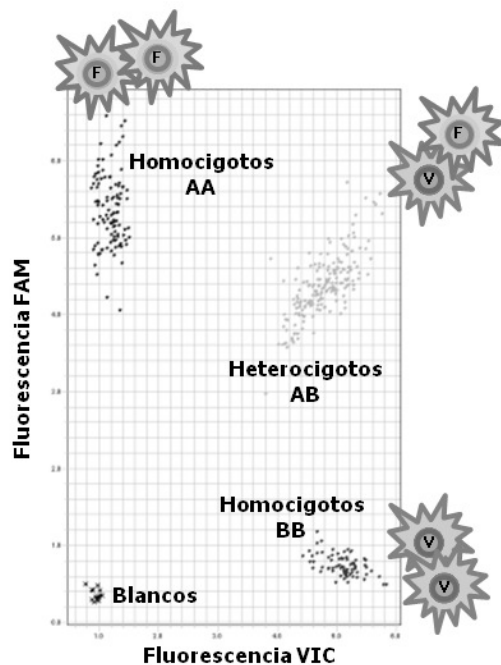


Figura 3.- Análisis de los genotipos obtenidos con las plataformas KASPar.

La imagen muestra la asignación automática de genotipos que realiza el programa SDS 2.2.2 en función de los valores de fluorescencia obtenidos para cada muestra, representadas como puntos de colores en los ejes cartesianos. Dado que se trata de una PCR alelo-específica, cada alelo está marcado con un fluorocromo distinto, VIC o FAM, lo que permite hacer una lectura automática del genotipado.

Análisis estadístico:

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas como su media, desviación estándar (D.E.) y rango. En todos los casos se ha comprobado la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y en caso de asimetría se ha calculado la mediana y su rango intercuartílico (RIQ).

Se ha evaluado la asociación entre variables cualitativas con el test de Chi cuadrado de Pearson (χ^2), o la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los casos esperados fuera menor de 5. Para las variables cuantitativas se ha utilizado el test de la t de Student cuando la distribución de la variable se ajustaba a la normalidad, o la prueba U de Mann-Withney en caso contrario.

El estudio de la relación de las distintas variables con la mortalidad global o específica por el tumor se ha realizado mediante el análisis de las curvas de Kaplan - Meier o el análisis de regresión de Cox. Ante el escaso número de pacientes fallecidos por el tumor no ha sido posible realizar un análisis multivariante directo con todas las variables potencialmente independientes, por lo que se ha realizado en varios pasos manteniendo como variables fijas la edad al diagnóstico y el tamaño máximo del tumor al ser las que alcanzaron mayor grado de significación en el análisis univariante previo.

Dado que en muchos de los pacientes con recidiva tumoral no fue posible concretar el momento de su aparición, se estudiaron de forma conjunta con los pacientes no curados tras el tratamiento inicial y no se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier ni el análisis de regresión de Cox.

Para la comparación de los distintos sistemas de estadiaje en la población estudiada se empleó la proporción de varianza explicada por cada uno de ellos según el método de Royston y Sauerbrei²⁴⁹.

En todos los contrastes de hipótesis se ha rechazado la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

El análisis estadístico se ha realizado con el paquete informático SPSS para Windows versión 18.0, para lo que se ha contado con la colaboración de José María Bellón Cano, del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

VI.1.- Muestra global:

La muestra inicial incluía 1152 pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma de tiroides, 927 mujeres y 225 varones, con una media de edad al diagnóstico de 44,6 (D.E. 15,5; rango 6 - 87) años.

De estos se excluyeron 423 pacientes por los motivos referidos en el apartado de Material y Métodos, con lo que finalmente se analizaron 729 pacientes, 145 varones y 584 mujeres, con una edad media en el momento del diagnóstico de 45,2 (15,4; rango 6 - 87). No se observaron diferencias significativas en la distribución por sexos o edades entre los pacientes incluidos y excluidos. La distribución de los pacientes incluidos por grupos de edad se refleja en la figura 4.

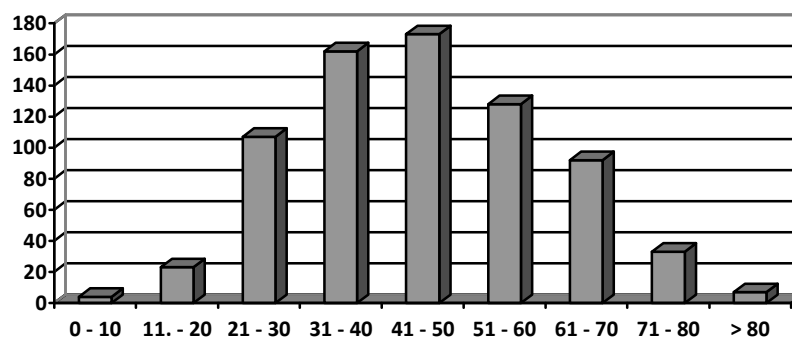


Figura 4. Distribución por grupos de edad

El tiempo medio de seguimiento de estos pacientes fue de 10,8 años (8,4; rango 2 meses - 42 años), lo que supone un seguimiento de 8184 pacientes / años.

Se confirmó el fallecimiento de 59 pacientes (9 %, 13 varones y 46 mujeres), de los que 21 (3,2 %) lo hicieron como consecuencia del carcinoma de tiroides. Los datos demográficos de los pacientes fallecidos se exponen en la tabla 4:

Tabla 4. Características de los pacientes fallecidos

(* $p < 0,05$ respecto a los otros dos grupos)

	Sexo	Edad	Evolución desde el diagnóstico del CA tiroides (años)
Total	13 V / 46 M	71,2 (13)	12 (9,8)
Por CA tiroides	7 V / 14 M *	63,1 (10,1)	5,8 (4,8)
Por otros tumores	2 V / 10 M	64,3 (12,2)	9,5 (6,4)
Por otras causas	4 V / 22 M	80,9 (8,2)*	17,2 (11,1)*

Los tumores no tiroideos que causaron los fallecimientos fueron de mama en 4 casos, de recto en 2, y en un caso cada tipo: gástrico, renal, biliar, de colon, de paratiroides y fibrohistiocitoma indiferenciado. Salvo el de paratiroides que se diagnosticó simultáneamente al de tiroides, y uno de los casos de carcinoma de mama que fue previo, todos los demás tumores se diagnosticaron con posterioridad al tiroideo.

En los fallecidos por causas distintas al carcinoma de tiroides, este se encontraba en remisión en el momento de su muerte salvo en 4 casos que se mantenía estable y uno en progresión.

En 72 casos (20 varones y 52 mujeres) no fue posible concretar su situación al final del estudio, por lo que no se han incluido en el cálculo del porcentaje de mortalidad. De ellos, 4 se encontraban en progresión, 17 estables pero con persistencia del tumor y el resto estaban en remisión cuando se perdió su seguimiento. El tiempo de seguimiento de estos pacientes fue de 12,5 años (7,9; rango 1 - 39), sin diferencias significativas respecto al grupo total.

De los 598 pacientes que continuaban con vida al cierre del estudio, 519 (86,8%) se encontraban en remisión completa, 68 (11,4%) estables y 11 (1,8%) en progresión (10 con metástasis a distancia y uno con adenopatías no resecables).

Como antecedentes personales, 11 pacientes habían sufrido irradiación cervical previa, diez por motivos terapéuticos (7 como tratamiento de otros tumores y 3 por patologías benignas) y una paciente por encontrarse en las proximidades de Chernobyl cuando ocurrió el accidente de su central nuclear.

Habían padecido un tumor maligno previo o simultáneo al diagnóstico de carcinoma de tiroides 53 pacientes, los más frecuentes hematológicos (10 casos), de mama (9 casos) y cutáneos (7 casos). Dos de estos pacientes habían presentado dos tumores: uno de lengua previo y de pulmón simultáneo al de tiroides, y otro de paratiroides y próstata simultáneos al diagnóstico del tiroideo.

Como antecedente familiar, en 75 casos algún familiar directo presentó otro tumor maligno, aunque probablemente la cifra real sea mayor ya que este dato no consta en muchas de las historias clínicas revisadas. 15 de ellos presentaban algún familiar con carcinoma de tiroides, sus datos se resumen en la tabla 5.

Sexo	Edad	Tipo	Familiar afecto	Tipo familiar
M	56	Papilar	Hija	Desconocido
M	28	Papilar multifocal	Madre	Folicular
M	33	Papilar	Madre y 2 tías	Desconocido
M	56	Papilar multifocal	Hija	Papilar
M	24	Papilar	Madre	Desconocido
M	26	Papilar	Madre	Desconocido
M	52	Papilar	Hermano	Desconocido
V	41	Folicular multifocal	2 hermanas	Desconocido
M	39	Papilar	Madre	Desconocido
M	52	Papilar multifocal	Madre	Hürthle
M	27	Papilar	Abuela	Desconocido
M	40	Papilar	Hermana	Papilar
M	37	Papilar multifocal	Madre	Desconocido
M	44	Folicular	Hermana	Papilar
V	35	Papilar	Madre	Papilar

Tabla 5.- Características de los pacientes con antecedentes familiares de carcinoma diferenciado de tiroides

Todos estos pacientes permanecían con vida al cierre del estudio, si bien la paciente número 13 presenta desde el primer rastreo tras la dosis ablativa una metástasis ósea estable (último nivel de tiroglobulina 1,8 µg / l) tras dos dosis adicionales de ^{131}I , y el paciente número 15 presentó captación en el lecho tiroideo durante el segundo rastreo corporal, por lo que recibió una nueva dosis de ^{131}I pese a que el nivel de tiroglobulina en ese momento era indetectable, y al cierre del estudio se encontraba pendiente de nueva revisión. Dos pacientes (7 y 10) precisaron reintervención por recidiva ganglionar y actualmente se encuentran en remisión completa, al igual que el resto de los casos. Aunque la media de edad de estos pacientes (39,3 años) fue menor que la del grupo completo, la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,057$); lo mismo ocurrió con el tamaño máximo del tumor. La frecuencia de tumores multifocales (5/15) fue superior a la esperada ($p < 0,05$), y el resto de variables estudiadas fueron similares al grupo total.

Disponemos del genotipado de *FOXE1* en tres de las pacientes, con los 3 resultados posibles (AA, AG y GG). También se realizó el genotipado a la hermana del caso 14 (con el genotipo AA), excluida del estudio por no disponer de los datos necesarios para su estadiaje; si bien presentaba también el genotipo AA, el tipo histológico fue papilar mientras que el del caso índice era folicular.

VI.2.- Datos quirúrgicos:

En 215 de los casos no se realizó PAAF previa a la intervención, sobre todo en los casos más antiguos cuando aún no estaba implantada esta técnica como de rutina y en los casos que se indicó la tiroidectomía por otro motivo (bocios compresivos, enfermedad de Graves no controlada con tratamiento médico, otras patologías no tiroideas durante las que se detectó el tumor). En 45 casos el diagnóstico de carcinoma tiroideo se realizó tras PAAF de adenopatías cervicales, y en 4 de metástasis a distancia.

En los 465 casos restantes la frecuencia de los distintos diagnósticos fue:

- no diagnóstica 5 (1,1 %)
- benigna 99 (21,3 %)

- proliferación folicular o sospechosa 160 (34,4 %)
- tumor de células de Hürthle 29 (6,2 %)
- carcinoma papilar 169 (36,3 %)
- medular o pobremente diferenciado 3 (0,6 %)

Se practicó tiroidectomía total o casi total en uno o dos tiempos en 673 de los pacientes, en 56 se realizaron técnicas más limitadas y no se completó la tiroidectomía por los siguientes motivos:

- intervenido en otro centro: 11 casos
- tamaño menor de 1 cm. y de bajo riesgo: 32 casos
- irresecable en la intervención inicial: 2 casos
- no consta motivo: 11 casos

Como complicaciones de la cirugía, 51 casos (7 %) presentaron un hipoparatiroidismo permanente, 36 (4,9 %) parálisis recurrencial y 5 otras complicaciones menores. Ningún paciente falleció en el postoperatorio inmediato, aunque dos precisaron traqueostomía urgente por lesión bilateral de los nervios recurrentes.

VI.3.- Datos anatomo-patológicos:

El **tipo histológico** más frecuente fue el papilar, con 588 casos (80,7 %), sobre todo a expensas de las variantes clásica (442 casos) y de crecimiento folicular (100 casos, uno de ellos asociado a poliposis cólica familiar); los 17 casos de tumores catalogados como mixtos papilares y foliculares se incluyeron en los papilares.

Hubo además 108 casos de carcinomas foliculares, 5 de ellos con transformación oncocítica y 5 pobremente diferenciados; 29 carcinomas de células de Hürthle y 4 carcinomas insulares.

La frecuencia de los tipos histológicos y variantes se refleja en la tabla 6

Tabla 6.- Frecuencia de los tipos histológicos diagnosticados

	CASOS (%)
PAPILAR	588 (80,7)
Clásico único	375 (51,4)
Clásico multicéntrico	67 (9,2)
Crecimiento folicular único	81 (11,1)
Crecimiento folicular multicéntrico	19 (2,6)
Variante oncocítica único	7 (1)
Variante oncocítica multicéntrico	2 (0,3)
Variante " <i>Whartin-like</i> "	2 (0,3)
Esclerosante	7 (1)
De células altas	9 (1,2)
Pobremente diferenciado	2 (0,3)
Mixtos papilares y foliculares	17 (2,3)
FOLICULAR	108 (14,8)
Clásico único	96 (13,2)
Clásico multicéntrico	2 (0,3)
Variante oncocítica	5 (0,7)
Pobremente diferenciado	5 (0,7)
DE CÉLULAS DE HÜRTHLE	29 (4)
INSULAR	4 (0,5)

La media de edad al diagnóstico fue significativamente menor en los carcinomas papilares (42,8 años; D.E. 17,3) que en los foliculares (46,6; D.E. 15,8; $p < 0,05$) y en los de células de Hürthle (51,8; D.E. 14,3; $p < 0,005$), la diferencia entre foliculares y de células de Hürthle no fue significativa. En los carcinomas insulares la media de edad fue de 52 años, pero por su escaso número no se realizaron comparaciones estadísticas.

No se encontraron diferencias en la distribución por sexos de los distintos tipos histológicos.

La media del **tamaño máximo del tumor** fue de 2,26 cm. (D.E. 1,74; rango 0,3 - 10,5). Fue significativamente mayor en los varones (2,7; D.E. 2,05) que en las mujeres (2,13; D.E. 1,63; $p < 0,005$), así como en los foliculares (3,39; D.E. 2,01) y de células de Hürthle (3,8; D.E. 2,13) respecto a los papilares (1,9; D.E. 1,5; $p < 0,001$); el tamaño de los insulares fue de 2,2; 3; 6 y 6,5 cm.

No se encontraron diferencias significativas de tamaño en función de la edad al diagnóstico. Sin embargo, se objetivó una progresiva disminución de la media de tamaño a lo largo del tiempo del estudio, pasando de 3,38 (D.E. 1,88) cm. en los pacientes diagnosticados entre 1970 - 1981 a 2,9 (2,08, no significativo) entre 1982 - 1991; 2,32 (1,68; $p < 0,05$ respecto a la segunda década y $p < 0,005$ respecto a la primera) entre 1992 - 2001, y 2 cm. (1,58; $p < 0,05$ respecto a la década anterior y $p < 0,005$ respecto a las dos primeras) a partir de 2002.

La distribución por tamaños de los distintos tipos histológicos se representa en la figura 5, en la que se aprecia que entre los carcinomas papilares predominaron los menores o iguales a 2 cm., mientras que en los foliculares y de células de Hürthle la mayoría fueron mayores de este tamaño.

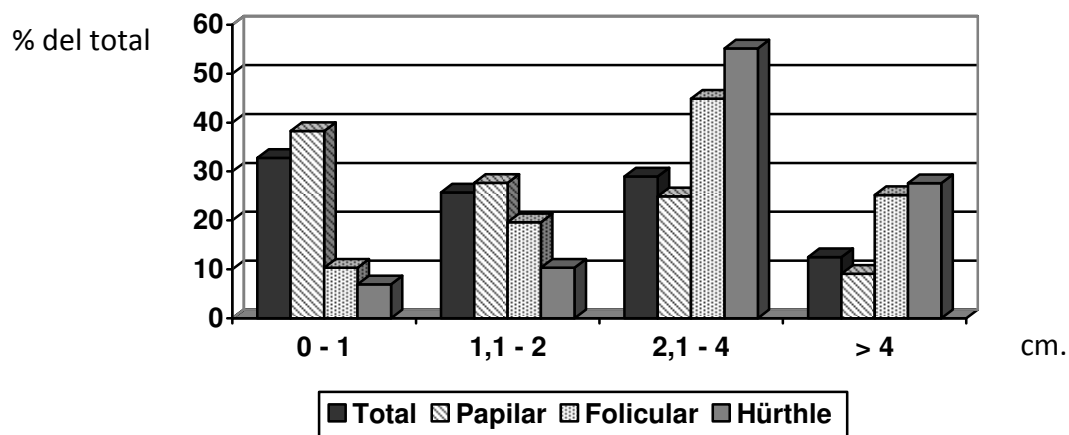


Figura 5.- Porcentaje de casos según tamaño y tipo histológico

(No se incluyen los 4 casos de carcinoma insular)

Presentaron **extensión del tumor** fuera de la cápsula tiroidea 121 pacientes, 30 varones y 91 mujeres, con una edad media de 46,9 años (D.E. 16,7; rango 7 - 82) que no difirió significativamente de la edad de los que no presentaron extensión extratiroidea.

Fue mucho más frecuente en los carcinomas papilares (112 casos) que en el resto de tipos histológicos. Dentro de los carcinomas papilares, fue significativamente más frecuente en las variantes más agresivas (esclerosante, de células altas y pobremente diferenciados) con 8 de 18 casos, y menos en la variante de crecimiento folicular tanto únicos como multifocales (11/100, $p < 0,05$ en ambos casos); en la variante clásica no se apreciaron diferencias entre tumores único o múltiples, y no se encontró extensión extratiroidea en ninguno de los dos casos de la variante *Whartin-like*.

Entre los carcinomas foliculares, presentaron extensión 5 de los 96 casos de tumores clásicos únicos, y uno de los 5 pobremente diferenciados, no se encontró en ninguno de los multicéntricos o de variante oncocítica. Solo hubo 2 casos de extensión extratiroidea entre los carcinomas de células de Hürthle y uno en los insulares.

El tamaño del tumor primitivo fue significativamente mayor en aquellos que presentaron extensión local (2,7 cm., D.E. 1,8) que en los limitados dentro de la cápsula tiroidea (2,2 cm., D.E. 1,7; $p < 0,005$), tanto en los carcinomas papilares (2,5 frente a 1,8; $p < 0,005$) como en los foliculares (5,2 frente a 3,3; $p < 0,05$).

Adenopatías cervicales: Se realizó linfadenectomía en 233 casos, en 50 de ellos solo de adenopatías aisladas sospechosas detectadas durante la intervención o incluidas de manera inadvertida en la pieza quirúrgica, 67 del compartimento central, 50 del lateral, 31 del central y homolateral, y en 35 se practicó linfadenectomía radical bilateral. En los casos en los que no constaba en el informe quirúrgico la realización de linfadenectomía se consideró que no se había realizado, salvo que en el estudio anatómo-patológico se confirmase la existencia de ganglios en la pieza quirúrgica.

En estos pacientes se encontraron 158 casos (67,8 %) con adenopatías tumorales, 56 varones y 102 mujeres, lo que supone un porcentaje significativamente mayor ($p < 0,005$) de varones respecto al grupo total.

La media de edad de los pacientes que presentaron adenopatías es de 41,8 (D.E. 17,0; rango 6 - 87), mientras que en los que no las presentaron fue de 46,1 (D.E. 14,9; rango 11 - 85, $p < 0,005$).

La mayoría (150) de los casos con adenopatías fueron carcinomas papilares, solo 7 de los foliculares (uno pobremente diferenciado) y uno de células de Hürthle presentaron adenopatías regionales. La frecuencia fue más elevada en las variantes de células altas (5/9) y pobremente diferenciada (1/2).

No hubo diferencias significativas de tamaño tumoral entre los pacientes que presentaron adenopatías y los que no; pero sí se encontró una mayor frecuencia de tumores con extensión extratiroidea en los que presentaron adenopatías (37,3 %) que en los que no (12,1 %, $p < 0,005$).

VI.4.- Primera dosis de ^{131}I / rastreo corporal

En un plazo de 102 días tras la intervención (D.E. 52, rango 7 - 328 salvo 18 casos, procedentes de otros centros, en que se demoró más de un año) se administró la **primera dosis terapéutica de ^{131}I** a los 697 pacientes en que se indicó dicho tratamiento. La media de actividad de radioyodo administrada fue de 133,3 mCi (D.E. 28,8; rango 25 - 200), el 93 % recibieron dosis iniciales entre 100 y 150 mCi.

La dosis administrada fue significativamente mayor en varones (141 mCi, D.S. 26,7) que en mujeres (128,3; D.E. 34,7; $p < 0,005$); en los carcinomas de células de Hürthle (148,3; D.E. 9,3; $p < 0,05$ frente a foliculares y papilares) y en los foliculares (137,1; D.E. 34,8) que en los papilares (128,7; D.E. 33,9; $p < 0,05$ respecto a los foliculares), mientras que en los cuatro casos de carcinomas insulares la dosis inicial fue de 150 mCi.

No hubo diferencias de dosis en función de la edad salvo en los 14 pacientes menores de 16 años, en los que la dosis administrada fue de 89,7 mCi (D.E. 37,2; rango 33 - 150, $p < 0,005$ respecto al resto de pacientes).

Con respecto al tamaño, la dosis fue menor en los tumores menores o iguales a 1 cm., incluso tras excluir a los pacientes que no recibieron ^{131}I (124,9 mCi, D.E. 29,4 frente a 136,1; D.E. 30 en los mayores de 1 cm., $p < 0,005$).

En los tumores que presentaron extensión extratiroidea la dosis media fue de 139,7 mCi (D.E. 30,6; rango 38 - 200), mientras que en los que no la presentaron fue de 129,3 (D.E. 33,6; rango 0 - 200, $p < 0,005$).

La dosis inicial también fue mayor en los pacientes con adenopatías detectadas previamente a la administración del ^{131}I (144,4 mCi, D.E. 22,1; rango 45 - 200) que en los que no las presentaron (127,2 mCi, D.E. 35, rango 0 - 200, $p < 0,005$), así como en los pacientes con metástasis a distancia (151,2 mCi, D.E. 25,1, rango 100 - 200) frente a aquellos sin metástasis al diagnóstico (129,8 mCi, D.E. 33,6; rango 0 - 180, $p < 0,005$).

Estos resultados se reflejan en la tabla 7.

Población total	133,3 (28,8)			
Tipo histológico	H 148,3 (9,3) ^a	F 137,1 (34,8) ^b	P 128,7 (33,9)	I 150
	SI		NO	
Varones	141 (26,7)		128,3 (34,7)*	
Edad < 16 años	89,7 (37,2)		131,7 (33,1)*	
Tumor \leq 1 cm.	124,9 (29,4)		136,1 (30)*	
Extratiroides	139,7 (30,6)		129,3 (33,6)*	
Adenopatías	144,4 (22,1)		127,2 (35)*	
Metástasis	151,2 (25,1)		129,8 (33,6)*	

Tabla 7.- Dosis inicial media (D.E.) de ^{131}I según las distintas variables clínicas y anatómo-patológicas estudiadas.

H: carcinoma de células de Hürthle. F: carcinoma folicular. P: carcinoma papilar. I: carcinoma insular. ^a: $p < 0,05$ respecto a foliculares y papilares. ^b: $p < 0,05$ respecto a papilares. *: $p < 0,005$.

En dos de los pacientes no tratados inicialmente con ^{131}I se administró una dosis de 150 mCi en la siguiente revisión, en un caso por presentar entonces rastreo positivo local y en el otro por presentar un nivel de tiroglobulina estimulada de 4,2 $\mu\text{g} / \text{l}$ en presencia de anticuerpos antitiroglobulina fuertemente positivos. En ambos casos esta dosis fue suficiente para la eliminación de los restos tiroideos, manteniéndose en remisión hasta el final del periodo del estudio sin necesidad de nuevas dosis.

Previamente a la dosis terapéutica se había practicado **rastreo corporal con dosis diagnóstica** de ^{131}I en 646 pacientes, siendo positivo en 632 y negativo en 14. En 50 casos el rastreo se realizó **tras la administración de la dosis terapéutica** y resultó negativo en uno de los casos, mientras que en un caso con enfermedad diseminada el paciente falleció en los días posteriores a la administración de la dosis, antes de que se le practicase el rastreo.

Se dispone de los resultados de la determinación de **tiroglobulina, TSH y AC anti-TG** simultáneos a la primera dosis de ^{131}I (o de la primera revisión si no se indicó este tratamiento) en 579 pacientes. Estos resultados se reseñan en la siguiente tabla.

PERCENTIL	25	50	75
Tiroglobulina ($\mu\text{g} / \text{l}$)	0,90	4,40	16,60
TSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	26,18	41,50	60,42
AC antiTG (U/ml)	0	14,39	44,70

Tabla 8.- Niveles de tiroglobulina, TSH y AC antiTG en la primera revisión (se expresa en percentiles dado que estas variables no presentan una distribución normal y su D.E. es muy elevada).

Los niveles de tiroglobulina fueron significativamente menores en los carcinomas de células de Hürthle (media $4,27 \mu\text{g} / \text{l}$, D.E. 4,55; rango 0 - 16,2; $p < 0,005$ respecto a los papilares, la diferencia respecto a los foliculares no resultó significativa), y mayores en los pacientes que presentaron extensión extratiroidea (mediana 10, rango intercuartílico 2,5 - 58,2; $p < 0,05$), adenopatías (mediana 12,6; rango intercuartílico 3 - 100; $p < 0,005$) o metástasis a distancia (mediana 179,5; rango intercuartílico 17,4 - 666; $p < 0,005$). No se encontraron diferencias significativas de los niveles de tiroglobulina en función del resto de variables estudiadas.

Los datos relativos a los niveles de TSH son menos valorables porque entre los años 1988 - 2000 el límite máximo de la determinación analítica usada en el hospital era de $100 \mu\text{U}/\text{ml}$, por lo que todas las determinaciones por encima de este nivel durante

esos años se ha consignado como 100. Pese a esta limitación, no se han encontrado diferencias significativas en función de ninguno de los parámetros clínicos o anatómo-patológicos estudiados.

Algo similar ocurrió con la determinación de AC anti-TG, ya que desde mediados de 2008 hasta finales de 2010 se utilizó una técnica distinta con un punto de corte para considerarlos positivos de 5 U/ml en lugar de 115 de la técnica empleada el resto del tiempo. Fueron indetectables en un 30,4 % de los casos, y menores de 5 U/ml por cualquiera de las técnicas en un 40,33 %. No se encontraron diferencias significativas en sus niveles con respecto al resto de variables.

VI.5.- Estadío tumoral tras el tratamiento quirúrgico

El número de pacientes en cada estadio, la distribución por sexos y la situación final de los pacientes se resume en las siguientes tablas:

VI.5.a.- TNM

Estadio	I	II	III	IV-A	IV-B	IV-C
Pacientes (%)	510 (70)	79 (10,8)	88 (12,1)	38 (5,2)	0	14 (1,9)
Varones / Mujeres	89 / 421	21 / 58	25 / 63	7 / 31		3 / 11
Mortalidad global	17	8	19	7		8
por el tumor tiroideo	1	2	7 (3 var.)	4 (2 v.)		7 (2 v.)
supervivencia desde el diagnóstico	14 a.	7 y 15 a.	1 – 12 a.	8 m. – 12 a.		3 m. – 12 a.
por otros tumores (posteriores al tiroideo)	9 (8)	1 (0)	0	1 (1)		1 (1)
no tumoral	7	5	12	2		0
Remisión completa	400	47	54	17		1
No curados (metástasis)	50 (3)	14 (8)	6 (2)	7 (1)		2 (2)
Pérdida seguimiento	43	10	9	7		3

Tabla 9.-Estadiaje TNM

En todos los pacientes en estadio I y II muertos por causas distintas al carcinoma tiroideo, este se encontraban en remisión cuando fallecieron.

La paciente en estadio I fallecida como consecuencia del carcinoma de tiroides se trataba de una mujer de 31 años en el momento del diagnóstico de un carcinoma insular de 6,5 cm., sin extensión extratiroidea ni adenopatías en el estudio anatómico-patológico, pero ya en el segundo rastreo presentó metástasis pulmonares múltiples y niveles de tiroglobulina mayores de 1000 µg / l, falleciendo 14 años después del diagnóstico pese a la administración de varias dosis de ¹³¹I (dosis acumulada 700 mCi).

Las pacientes en estadio II fallecidas por el tumor desarrollaron metástasis pulmonares detectadas varios años después del tratamiento inicial; una presentaba un

carcinoma de células de Hürthle y la otra un papilar pobremente diferenciado, probablemente secundario a la irradiación sufrida como consecuencia de encontrarse en las proximidades de Chernobyl cuando ocurrió el accidente de su central nuclear. La supervivencia desde el diagnóstico fue de 7 y 15 años respectivamente, en el primer caso se indicó tratamiento con radioterapia externa y quimioterapia convencional tras el fracaso de una segunda dosis de ^{131}I , mientras que la segunda paciente recibió 3 dosis adicionales de ^{131}I (dosis total acumulada 700 mCi).

No hubo diferencias significativas en la distribución por sexos. Los carcinomas foliculares y de células de Hürthle presentaron estadios significativamente más altos que los papilares, probablemente por su mayor tamaño, y en el caso de los foliculares a una mayor frecuencia de metástasis a distancia al diagnóstico (7,4 % frente a 1,9 % en los papilares).

VI.5.b.- EORTC

Estadio	I	II	III	IV	V
Pacientes (%)	356 (48,8)	223 (30,6)	114 (15,6)	33 (4,5)	3 (0,4)
Varones / Mujeres	49 / 307	40 / 183	38 / 76	18 / 15	0 / 3
Mortalidad global	6	19	19	13	2
por el tumor tiroideo	0	7 (1 var.)	7 (3 var.)	5 (3 v.)	2 (0 v.)
supervivencia desde el diagnóstico		4 - 15 a.	7 m – 12 a	3 m. – 12 a.	3 y 4 a.
por otros tumores (posteriores al tiroideo)	4 (4)	3 (2)	3 (2)	2 (2)	0
no tumoral	2	9	9	6	0
Remisión completa	282	160	67	10	0
No curados (metástasis)	36 (1)	23 (6)	15 (5)	4 (2)	1 (1)
Pérdida seguimiento	32	21	13	6	0

Tabla 10.-Estadiaje EORTC

No hubo diferencias significativas de la puntuación EORTC según el tipo histológico del tumor, y como cabía esperar fue significativamente mayor en varones (61,4; D.E. 17,4) que en mujeres (49,4; D.E. 16,8) pero esta diferencia es exactamente los 12 puntos que el sistema adjudica a los varones.

VI.5.c.- AMES

Riesgo	Bajo	Alto
Pacientes (%)	630 (86,4)	99 (13,6)
Varones / Mujeres	116 / 514	29 / 70
Mortalidad global	38	21
por el tumor tiroideo	6 (0 var.)	15 (7 var.)
supervivencia desde el diagnóstico	4 – 15 a.	3 m. - 12 a.
por otros tumores (posteriores al tiroideo)	10 (8)	2 (2)
no tumoral	22	4
Remisión completa	474	45
No curados (metástasis)	65 (8)	14 (7)
Pérdida seguimiento	53	19

Tabla 11.-Estadíaaje AMES

El porcentaje de varones y de pacientes con carcinomas foliculares en el grupo de alto riesgo fue significativamente mayor del esperado ($p < 0,05$ en ambos casos).

Dado que el AMES solo establece dos categorías de riesgo, en este estudio se ha evaluado también la utilidad de una modificación para asemejarlo al resto de sistemas de estadíaaje, de manera que a cada una de las variables consideradas como de riesgo (presencia de metástasis, edad a partir de 50 años en mujeres o de 40 en varones, tamaño del tumor primitivo mayor o igual a 5 cm. y extensión extratiroidea) se les ha otorgado un punto. Probablemente no es una aproximación correcta al otorgar a la existencia de metástasis el mismo peso específico que al resto de factores de riesgo cuando debería ser mayor, pero en solo 3 casos de los 19 que presentaban metástasis al diagnóstico este fue el único factor puntuable.

Con esta modificación la diferencia de puntuación fue aún mayor en varones ($p < 0,005$), pero desaparecieron las diferencias en los carcinomas foliculares respecto al resto de tipos histológicos.

Puntuación	0	1	2	3	4
Pacientes (%)	282 (38,7)	322 (44,2)	103 (14,1)	17 (2,3)	5 (0,7)
Varones / Mujeres	23 / 259	78 / 244	35 / 68	9 / 8	0 / 5
Mortalidad global	7	22	22	5	3
por el tumor tiroideo	0	4 (0 var.)	11 (4 var.)	3 (3 v.)	3 (0 v.)
supervivencia desde el diagnóstico		5 - 15 a.	3 m – 12 a	6 m. – 8 a.	7 m. - 12 a.
por otros tumores (posteriores al tiroideo)	5 (5)	5 (3)	1 (1)	1 (1)	0
no tumoral	2	13	10	1	0
Remisión completa	234	232	50	3	0
No curados (metástasis)	21 (0)	41 (7)	12 (5)	5 (3)	0
Pérdida seguimiento	20	27	19	4	2

Tabla 12.-Estadía je AMES modificado

VI.5.d.- Clase clínica

Aunque desarrollado solo para carcinomas papilares, para este estudio se ha aplicado también a los demás tipos histológicos:

Clase	I	II	III	IV
Pacientes (%)	508 (69,7)	98 (13,4)	103 (14,1)	20 (2,7)
Varones / Mujeres	79 / 429	36 / 62	24 / 79	6 / 14
Mortalidad global	32	10	9	8
por el tumor tiroideo	7 (2 v.)	2 (0 var.)	5 (3 var.)	7 (2 v.)
sup. desde el diagnóstico	4 – 14 a.	3 - 6 a.	8 m – 11 a	3 m. – 12 a.
por otros tumores (posteriores)	10 (8)	0	1 (1)	1 (1)
no tumoral	15	8	3	0
Remisión completa	397	61	60	1
No curados (metástasis)	40 (6)	16 (2)	17 (1)	6 (6)
Pérdida seguimiento	39	11	17	5

Tabla 13.- Clase clínica (aplicada a todos los tipos histológicos)

Los varones presentaron clases significativamente más altas ($p < 0,005$) y los carcinomas foliculares se presentaron con mucha mayor frecuencia ($p < 0,001$) en las clases extremas (I y IV) que en las intermedias.

Cuando este sistema se aplicó solo a los 592 carcinomas papilares, incluyendo los insulares, los resultados fueron:

Clase	I	II	III	IV
Pacientes (%)	388 (65,5)	94 (15,9)	98 (16,6)	12 (2)
Varones / Mujeres	59 / 329	35 / 59	21 / 77	3 / 9
Mortalidad global	21	9	9	3
por el tumor tiroideo	2 (0 v.)	2 (0 var.)	5 (3 var.)	3 (0 v.)
sup. desde el diagnóstico	14 – 15 a.	3 - 6 a.	8 m – 11 a	3 – 5 a.
por otros tumores (posteriores)	8 (7)	0	1 (1)	0
no tumoral	11	7	3	0
Remisión completa	307	58	58	1
No curados (metástasis)	33 (6)	16 (2)	16 (0)	6 (6)
Pérdida seguimiento	27	11	15	2

Tabla 14.- Clase clínica (aplicada solo a los carcinomas papilares)

En este caso el porcentaje de varones en las clases más altas fue aún más significativo ($p < 0,001$). La igualdad entre las clases II y III en el número de pacientes fallecidos por cualquier causa, en remisión completa y con persistencia de la enfermedad parece simplemente casual.

VI.5.e.- MACIS

Al igual que en el caso anterior, en este estudio se aplica a todos los tipos histológicos a pesar de haberse desarrollado solo sobre carcinomas papilares:

Estadio	I	II	III	IV
Pacientes (%)	587 (80,5)	74 (10,2)	37 (5,1)	31 (4,2)
Varones / Mujeres	105 / 482	19 / 55	12 / 25	9 / 22
Mortalidad global	22	16	9	12
por el tumor tiroideo	4 (1 var.)	7 (1 var.)	2 (2 var.)	8 (3 v.)
sup. desde el diagnóstico	4 – 15 a.	4 - 14 a.	3 m – 1 a	6 m. – 12 a.
por otros tumores (posteriores)	9 (8)	1 (0)	0	2 (2)
no tumoral	9	8	7	2
Remisión completa	457	37	19	6
No curados (metástasis)	57 (4)	10 (3)	6 (3)	6 (5)
Pérdida seguimiento	51	11	3	7

Tabla 15.- Estadiaje MACIS (aplicado a todos los tipos histológicos)

No hubo diferencias significativas en la distribución por sexos ni en los carcinomas papilares, pero los foliculares presentaron estadios más altos y los de células de Hürthle una mayor frecuencia de los estadios II y III ($p < 0,005$ en ambos casos).

Cuando solo se aplica a los papilares tampoco hubo diferencias por sexos:

Estadio	I	II	III	IV
Pacientes (%)	495 (83,6)	53 (9)	26 (4,4)	18 (3)
Varones / Mujeres	92 / 403	13 / 40	9 / 17	4 / 14
Mortalidad global	18	9	8	7
por el tumor tiroideo	2 (1 var.)	5 (0 var.)	1 (1 var.)	4 (1 v.)
sup. desde el diagnóstico	8 – 14 a.	4 - 15 a.	1 a	8 m. – 4 a.
por otros tumores (posteriores)	8 (7)	0	0	1 (1)
no tumoral	8	4	7	2
Remisión completa	382	28	11	3
No curados (metástasis)	53 (4)	9 (3)	5 (3)	4 (4)
Pérdida seguimiento	42	7	2	4

Tabla 16.- Estadiaje MACIS (aplicado a los carcinomas papilares)

VI.5.f.- Ohio

Estadio	I	II	III	IV
Pacientes (%)	205 (28,1)	339 (46,5)	165 (22,6)	20 (2,7)
Varones / Mujeres	31 / 174	67 / 272	41 / 124	6 / 14
Mortalidad global	12	22	17	8
por el tumor tiroideo	0	5 (1 var.)	9 (4 var.)	7 (2 v.)
sup. desde el diagnóstico		2 - 7 a.	8 m. – 15 a.	3 m. – 12 a.
por otros tumores (posteriores)	8 (7)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
no tumoral	4	15	7	0
Remisión completa	168	252	98	1
No curados (metástasis)	12 (1)	39 (7)	22 (1)	6 (6)
Pérdida seguimiento	13	26	28	5

Tabla 17.- Estadiaje Ohio

No hubo diferencias en la distribución por sexos y, al igual que en el resto de sistemas, los carcinomas foliculares presentaron estadios significativamente más elevados ($p < 0,005$) que el resto de tipos histológicos.

VI.5.g.- NTCTCS

Estadio	I	II	III	IV
Pacientes (%)	364 (49,9)	197 (27)	153 (21)	15 (2,1)
Varones / Mujeres	58 / 306	40 / 157	43 / 110	4 / 11
Mortalidad global	10	13	27	9
por el tumor tiroideo	0	2 (1 var.)	11 (3 var.)	8 (3 v.)
sup. desde el diagnóstico		8 - 15 a.	8 m. – 14 a.	3 m. – 12 a.
por otros tumores (posteriores)	7 (7)	2 (1)	2 (1)	1 (1)
no tumoral	3	9	14	0
Remisión completa	292	142	85	0
No curados (metástasis)	32 (0)	26 (5)	18 (7)	3 (3)
Pérdida seguimiento	30	16	23	3

Tabla 18.- Estadiaje NTCTCS

No se encontraron diferencias por sexos y, como era lógico por las características de este sistema, los pacientes con carcinomas papilares presentaron estadios significativamente menores que los foliculares y de células de Hürthle.

VI.5.g.- Ortiz et al.

Como en la clase clínica y el MACIS, aunque inicialmente se desarrolló solo para carcinomas papilares, en este estudio se aplica a todos los carcinomas diferenciados:

Riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Pacientes (%)	573 (78,6)	138 (18,9)	18 (2,5)
Varones / Mujeres	105 / 468	33 / 105	7 / 11
Mortalidad global	35	16	8
por el tumor tiroideo	5 (0)	10 (4 var.)	6 (3 var.)
sup. desde el diagnóstico	7 m. – 7 a.	6 m. - 15 a.	3 m. – 12 a.
por otros tumores (posteriores)	11 (9)	0	1 (1)
no tumoral	19	6	1
Remisión completa	437	80	2
No curados (metástasis)	56 (11)	21 (3)	2 (1)
Pérdida seguimiento	45	21	6

Tabla 19.- Estadiaje español (aplicado a todos los tipos histológicos)

No hubo diferencias en la distribución por sexos ni por tipo histológico.

Cuando se restringió a los carcinomas papilares se obtuvieron los siguientes resultados:

Riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Pacientes (%)	464 (78,4)	116 (19,6)	12 (2)
Varones / Mujeres	87 / 377	26 / 90	5 / 7
Mortalidad global	25	11	6
por el tumor tiroideo	3 (0)	5 (1 var.)	4 (2 var.)
sup. desde el diagnóstico	4 - 6 a.	3 - 15 a.	8 m. – 12 a.
por otros tumores (posteriores)	8 (7)	0	1 (1)
no tumoral	14	6	1
Remisión completa	355	68	1
No curados (metástasis)	51 (11)	19 (3)	1 (0)
Pérdida seguimiento	33	18	4

Tabla 20.- Estadiaje español (aplicado a los carcinomas papilares)

VI.6.- Segundo rastreo corporal con ^{131}I

Aproximadamente 9 meses después de la dosis ablativa de ^{131}I se realizó un nuevo rastreo con dosis diagnóstica en 647 de los pacientes para confirmar la completa desaparición de restos tiroideos.

De los 51 pacientes en los que no se realizó este segundo rastreo, 7 habían fallecido durante ese intervalo, 4 por diseminación del tumor tiroideo y otros tres por otras causas: un carcinoma de paratiroides diagnosticado simultáneamente al de tiroides, un carcinoma de mama previo y un accidente cerebro-vascular; en los 44 restantes se decidió su seguimiento mediante determinaciones periódicas de tiroglobulina y ecografía cervical.

Entre los rastreos realizados, 436 resultaron negativos y en 211 se apreció captación patológica, con la siguiente distribución de las zonas de captación:

- 188 solo en lecho tiroideo
- 6 pulmonares
- 3 mediastínicas
- 3 pulmonares y óseas
- 6 en lecho tiroideo y pulmonares
- 3 en lecho tiroideo y óseas
- 1 en lecho tiroideo y adenopatías cervicales
- 1 en lecho tiroideo, pulmonares y óseas

Salvo en 5 casos con captación limitada al lecho tiroideo y de menor tamaño que en el rastreo inicial, en todos los demás se administró una nueva dosis terapéutica de ^{131}I que varió entre 20 y 200 mCi en función de la extensión y localización de los focos captantes.

Los niveles de tiroglobulina, TSH y AC antiTSH en el momento de este segundo rastreo se reflejan en la tabla 21:

PERCENTIL	25	50	75
Tiroglobulina ($\mu\text{g} / \text{l}$)	0	0,10	2,80
TSH ($\mu\text{U/ml}$)	28	42,56	70,66
AC antiTG (U/ml)	0	10	37

Tabla 21.- Niveles de tiroglobulina, TSH y AC antiTG en el momento del segundo rastreo corporal con ^{131}I (se expresa en percentiles dado que estas variables no presentan una distribución normal y su D.E. es muy elevada).

Los niveles de tiroglobulina fueron significativamente mayores en los pacientes con adenopatías en el momento de la cirugía (mediana 2,9 $\mu\text{g} / \text{l}$, rango intercuartílico 0,2 - 35) que en los que no las presentaron (mediana 0,1, rango intercuartílico 0 - 1,3; $p < 0,05$) y en los que tenían metástasis a distancia (mediana 105, rango intercuartílico 33 - 611) respecto a los que no las tenían (mediana 0,1; rango intercuartílico 0 - 2,1; $p < 0,005$). No se encontraron diferencias en función del tipo histológico del tumor, de la presencia de extensión extratiroidea inicial ni de ningún otro de los parámetros previos estudiados.

Al igual que en la primera determinación tras la cirugía, los niveles de TSH o de AC antiTG no presentaron diferencias significativas en función de ninguna de las variables. Los AC antiTG fueron indetectables en el 33,8 % de las determinaciones y menores de 5 en el 42,3 %.

VI.7.- Estudio genético

En 95 pacientes, 18 varones y 77 mujeres, con una media de edad al diagnóstico de 41,6 años (D.E. 14,8; rango 11 - 79) se realizó el estudio del gen que codifica el factor de transcripción FOXE1 para determinar la existencia del alelo de riesgo rs1867277 (c.-238G>A) en células periféricas procedentes de la mucosa oral.

Este alelo (A) se encontró en homocigosis en 25 de los casos y en heterocigosis en 45, mientras que los restantes 25 casos presentaron el alelo normal (G) en homocigosis.

Esta distribución se corresponde con una frecuencia similar de ambos alelos en la población estudiada. No hubo diferencias en la distribución alélica por sexos: AA 5 varones y 20 mujeres, AG 9 varones y 36 mujeres, GG 4 varones y 21 mujeres. La edad al diagnóstico fue significativamente menor en los heterocigotos (36,7 años, D.E. 13,7) que en los homocigotos GG (43,9 años, D.E. 14,1; $p < 0,05$) y en los homocigotos AA (48 años, D.E. 14,8; $p < 0,005$).

No hubo diferencias significativas en la distribución por tipos histológicos, que se presenta en la tabla 22, ni por las distintas variantes aunque los carcinomas papilares de crecimiento folicular fueron algo más frecuentes en los portadores del alelo A, tanto en homocigosis (4/25) como en heterocigosis (8/45), que en los homocigóticos para el alelo G (2/25).

	Papilares	Foliculares	Hürthle
AA	18	5	2
AG	41	3	1
GG	21	2	2

Tabla 22.- Genotipos según el tipo histológico del tumor

No hubo diferencias en el tamaño del tumor primitivo, extensión extratiroidea, presencia de adenopatías cervicales o metástasis a distancia en función de los diferentes

alelos, si bien no hubo ningún caso con metástasis entre los homocigotos GG mientras que hubo 2 en los AA y 4 en los AG.

VI.8.- Evolución posterior

- Reintervención

Precisaron reintervención 56 pacientes por recidiva local o ganglionar, dos de ellos en dos ocasiones. De ellos 16 fueron varones y 40 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 44,1 (14,9) años, sin diferencias significativas respecto al grupo total.

La mayor frecuencia de reintervención se registró en los carcinomas insulares (2/4) y la más baja en los foliculares (3/108).

El tamaño del tumor primitivo fue significativamente mayor en los pacientes que precisaron reintervención (3,2 cm., D.E. 2,1) que en los que no la precisaron (2,2; D.E. 1,7; $p < 0,005$), al igual que la frecuencia de extensión extratiroidea (37,5 % frente a 14,7 %, $p < 0,005$), de adenopatías cervicales (55,4 % frente a 18,6 %, $p < 0,005$) y de metástasis presentes desde el diagnóstico (7,1 % frente a 2,2 %; $p < 0,05$).

Por tanto, en todos los sistemas de estadiaje estos pacientes presentaron resultados significativamente más graves, con una $p < 0,005$; salvo en el EORTC en el que la diferencia fue menos significativa ($p < 0,05$), probablemente porque en este sistema el factor de mayor peso específico es la edad de los pacientes.

- Recidiva local

Sufrieron recidiva local del tumor 22 pacientes (6 varones y 16 mujeres, diferencia no significativa). La edad media de estos pacientes al diagnóstico fue de 49,4 (D.E. 15,5) años y tampoco difirió significativamente de los pacientes sin recidiva.

La recidiva se produjo en 15 casos de carcinoma papilar, 3 foliculares, 2 de células de Hürthle y 2 insulares. En 5 de estos pacientes no se había practicado tiroidectomía total ($p < 0,05$ respecto a los pacientes sin recidiva).

El tamaño del tumor primitivo fue de 3,5 cm. (D.E. 1,86), la frecuencia de extensión extratiroidea en el momento del diagnóstico fue del 50 %, de adenopatías regionales 40,9 % y metástasis 9,1 %. La comparación con los pacientes que no presentaron recidiva local se muestra en la figura 6.

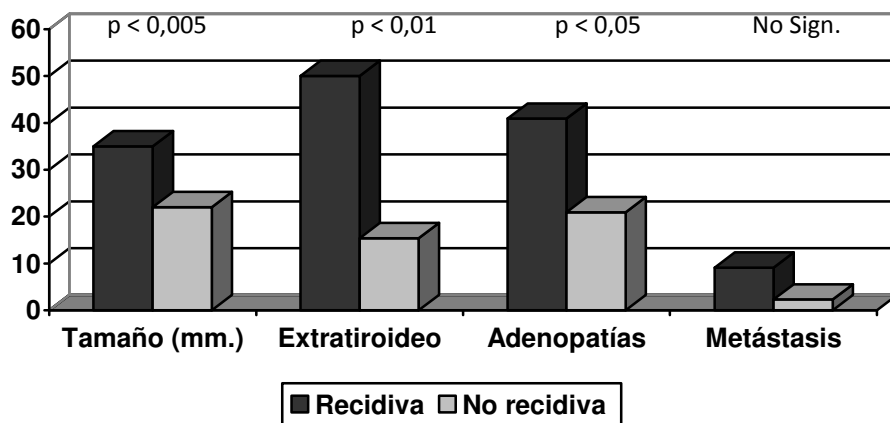


Figura 6.- Características anatómo-patológicas de los tumores que presentaron recidiva local

Estos pacientes también presentaron estadios significativamente más elevados en todos los sistemas, aunque las diferencias fueron menos marcadas en el AMES (versión original con división en bajo y alto riesgo, $p < 0,05$), y en el EORTC y Clase Clínica ($p < 0,01$ en ambos casos), mientras que en el resto incluyendo la modificación del AMES el valor de p fue menor de 0,005.

El tratamiento consistió en reintervención en 14 casos, en 12 de los cuales se administró además ^{131}I con una dosis total acumulada entre 350 y 1350 mCi, y en uno de ellos que desarrolló además metástasis se administró quimioterapia convencional y actualmente se mantiene estable en tratamiento con sunitinib. Cuatro pacientes fallecieron por aparición de metástasis no detectadas en el momento del tratamiento inicial, se perdió el seguimiento de una paciente que también presentaba metástasis y el resto se mantienen con vida al cierre del estudio pero con persistencia de enfermedad a nivel cervical y en un caso diseminada (en tratamiento paliativo al cierre del estudio pero no consta su fallecimiento).

De los dos pacientes que no recibieron dosis adicionales de ^{131}I uno de ellos se encuentra en remisión completa y del otro se perdió su seguimiento.

Seis pacientes no fueron reoperados y recibieron tratamiento con 1 - 3 dosis de ^{131}I , con una dosis total acumulada entre 275 - 625 mCi. Una paciente falleció por diseminación del tumor pese a haber sido tratada con radioterapia externa y

quimioterapia convencional, otra por un carcinoma de recto desarrollado posteriormente y de otra se desconoce su situación final aunque persistía con enfermedad local en la última revisión válida. De los otros tres pacientes, dos se encuentran en remisión completa y uno presenta niveles de tiroglobulina estimulada levemente elevados pero en progresivo descenso (último 2,2 µg / l) y mínima captación local en el último rastreo sin imagen patológica en la ecografía, por lo que se ha decidido mantener una postura expectante en este caso.

De los dos pacientes restantes, un varón con un carcinoma folicular pobremente diferenciado con metástasis ya presentes al diagnóstico falleció a los 3 meses del tratamiento inicial, y una mujer con un carcinoma papilar multifocal clásico rechazó cualquier tipo de tratamiento, manteniéndose estable tras 4 años de seguimiento.

- Recidiva ganglionar

De los 158 pacientes que presentaban adenopatías al diagnóstico, en 26 se perdió el seguimiento, 85 alcanzaron la remisión completa, 28 mantienen restos tumorales y 19 fallecieron, 7 de ellos por el tumor tiroideo.

Otros 20 pacientes desarrollaron posteriormente las adenopatías, de los que 5 están en remisión, 3 fallecieron por diseminación tumoral, se perdió el seguimiento de dos y en los 10 restantes persiste la enfermedad, 3 con diseminación metastásica. A diferencia de lo que ocurrió con las adenopatías al diagnóstico, no hubo diferencias significativas en la edad de estos pacientes ni en su distribución por sexos. Tampoco hubo diferencias por tipo histológico (15 papilares, 2 foliculares, 2 de células de Hürthle y 1 insular).

Aunque en general estos pacientes que desarrollaron adenopatías en su evolución posterior presentaron estadios tumorales más avanzados, las diferencias fueron muy variables en función del sistema utilizado, así no fueron estadísticamente significativas con el EORTC, AMES original y Clase Clínica, el nivel de significación

fue menor de 0,05 con el TNM, Ohio y el sistema español, y menor de 0,005 con el AMES modificado, MACIS y NTCTCS.

- Metástasis a distancia

En el momento del diagnóstico 19 pacientes (6 varones y 13 mujeres) con una edad media de 50,4 años, presentaban ya metástasis a distancia. La distribución por tipos histológicos mostró un porcentaje significativamente mayor de carcinomas foliculares (7,4 %) que de papilares (1,9 %), sin que se diera ningún caso entre los insulares y los de células de Hürthle.

Entre los 5 pacientes que no fue posible determinar su situación final, uno se encontraba en remisión en la última visita válida y en los otros cuatro persistía el tumor. De los restantes, 7 fallecieron por diseminación tumoral y otro por un segundo tumor, uno alcanzó la remisión completa y 5 sobreviven pero con persistencia de la enfermedad.

Posteriormente otros 25 pacientes (7 varones) con una media de edad de 54,2 años (D.E. 16,2; $p < 0,005$) desarrollaron metástasis. Los tipos histológicos fueron:

- Papilares 17 (2,9 %)
- Foliculares 4 (3,7 %)
- Células de Hürthle 2 (6,9 %)
- Insulares 2 (50 %)

El tamaño del tumor primitivo en estos pacientes fue de 3,8 cm. (D.E. 2,2; $p < 0,005$). Cinco (20 %) presentaban inicialmente extensión extratiroidea del tumor y 8 (32 %) adenopatías cervicales. El estadio inicial de estos pacientes fue claramente mayor ($p < 0,005$) en casi todos los sistemas, salvo en la Clase Clínica en la que las diferencias no resultaron significativas, y en el AMES original en el que el nivel de significación fue menor de 0,05.

En todos estos pacientes el primer rastreo con ^{131}I fue positivo en el lecho tiroideo y recibieron una dosis terapéutica entre 50 y 175 mCi. El segundo rastreo fue negativo en 9 casos, positivo a nivel cervical en otros 9, mostró ya las metástasis en 6

casos y en otro se descubrió una metástasis pulmonar única poco después de la primera dosis de ^{131}I practicándose resección quirúrgica de la misma y se encuentra pendiente de un nuevo rastreo tras la intervención, aunque el nivel de tiroglobulina estimulada en esta paciente al cierre del estudio era de 2,8 $\mu\text{g/l}$.

VI.9.- Mortalidad. Factores relacionados

- Mortalidad global

De los 657 pacientes de los que se conoce su situación final fallecieron 59 (9 %). La supervivencia global y por sexo a lo largo del tiempo de seguimiento se refleja en las figuras 7 y 8.

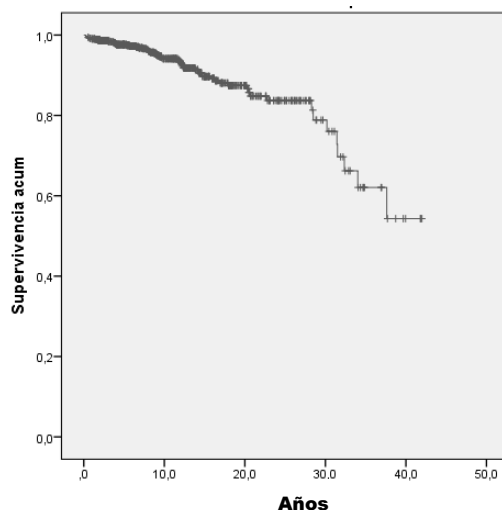


Figura 7.- Supervivencia global

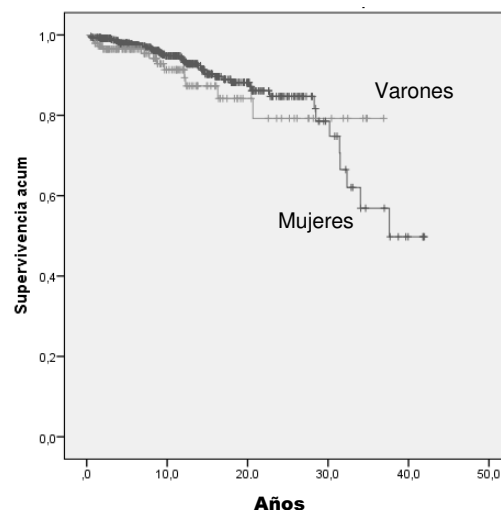


Figura 8.- Supervivencia por sexo

La mortalidad global a 10 años fue del 5,9 %, a 20 años del 13,4 % y a 30 años del 24 %.

Se compararon los resultados de las siguientes variables entre los pacientes fallecidos y los que continúan con vida al final del estudio, los resultados se reflejan en las siguientes tablas:

	Fallecidos	Vivos	p
Varones / mujeres	13 / 46	112 / 486	N.S.
Edad al diagnóstico (D.E.)	59,1 (12,9)	44,1 (15)	< 0,005
Edad al fallecimiento / fin del estudio (D.E.)	70 (12,2)	53,8 (14,9)	< 0,005
Otros tumores malignos	17 (28,8 %)	58 (9,7 %)	< 0,005 ^a
Tiroidectomía no total / total	11 / 48	37 / 561	N.S.
Tipo histológico (P/F/H/I)	40/12/5/2	493/81/22/2	N.S.
Tamaño máximo en cm. (D.E.)	3,0 (2,1)	2,1 (1,6)	= 0,051
Extensión extratiroidea (%)	13 (22 %)	86 (14,4 %)	N.S.
Adenopatías al diagnóstico (%)	19 (32,2 %)	113 (18,9 %)	N.S.
Metástasis al diagnóstico (%)	8 (13,6 %)	6 (1 %)	< 0,005
Pacientes no tratados con ¹³¹ I (%)	4 (6,8 %)	20 (3,3 %)	N.S.
Dosis inicial de ¹³¹ I (D.E.)	134,4 (34,1)	134,4 (26,1)	N.S.
Genotipo <i>FOXE</i> (AA/AG/GG)	1 / 2 / 1	24 / 43 / 24	N.S.

Tabla 23.- Factores clínicos, anatomo-patológicos y del tratamiento inicial

^a: en los pacientes fallecidos predominaron los tumores desarrollados posteriormente al tiroideo, mientras que en los que sobreviven predominaron los previos. En ambos grupos 3 pacientes presentaron un tumor previo y otro posterior, y una paciente de cada grupo presentó 2 tumores distintos después del tiroideo

	Fallecidos	Vivos	p
Tiroglobulina en el 1º rastreo (µg/l)	12 (3,3 - 89,3)	3,6 (0,7 - 13)	< 0,005
AC anti-TG en el 1º rastreo (U/ml)	21,3 (10 - 44,6)	14 (0 - 42)	N.S.
Tiroglobulina en el 2º rastreo (µg/l)	3 (0,1 - 102)	0,1 (0 - 1,6)	< 0,005
AC anti-TG en el 2º rastreo (U/ml)	34 (10 - 67,3)	10 (0 - 32,1)	< 0,005
Última tiroglobulina (µg/l)	1,8 (0 - 326,5)	0 (0 - 0,185)	< 0,005
Últimos AC anti-TG (U/ml)	12,1 (0,1 - 44,7)	0 (0 - 12,9)	< 0,005

Tabla 24.- Datos analíticos. Datos expresados como mediana y rango intercuartílico. El grado de significación se ha calculado con la prueba U de Mann-Whitney

	Fallecidos	Vivos	p
Reintervención	10 (17 %)	40 (6,7 %)	N.S.
Dosis adicionales de ^{131}I *	0 (0 - 2)	0 (0 - 1)	< 0,05
Dosis acumulada de ^{131}I (mCi)	320,4 (310,5)	198 (149,9)	< 0,005
Recidiva local	7 (11,9 %)	12 (2 %)	N.S.
Recidiva ganglionar	9 (15,3 %)	37 (6,2 %)	N.S.
Metástasis a distancia	21 (35,6 %)	18 (3 %)	< 0,005

Tabla 25.- Evolución posterior. * mediana y rango intercuartílico

- Mortalidad por el carcinoma tiroideo

Fallecieron como consecuencia del tumor tiroideo 21 pacientes (3,2 %), 7 varones y 14 mujeres. Salvo 2 casos que murieron por extensión local inoperable, el resto lo hicieron como consecuencia de diseminación metastásica. En la siguiente tabla se presentan las variables que alcanzaron significación estadística:

Fallecidos por el tumor	SI	NO	p
Edad al diagnóstico (D.E.)	57,3 (11,1)	45,9 (16,4)	< 0,005
Tipo histológico (P/F/H/I)	10 / 8 / 1 / 2	523/85/26/2	< 0,05*
Tamaño máximo en cm. (D.E.)	4,3 (2,4)	2,1 (1,6)	< 0,005
Extensión extratiroidea (%)	8 (6,6)	13 (2,1)	< 0,005
Metástasis al diagnóstico (%)	7 (33,3)	7 (1,1)	< 0,005
Tiroglobulina en el 1º rastreo (µg/l)**	810,5 (50,3 - 1000)	3 (0 - 21,5)	< 0,05
Tiroglobulina en el 2º rastreo (µg/l)**	112 (3 - 1000)	0,1 (0 - 1,8)	< 0,005
Última tiroglobulina (µg/l)**	1000 (477 - 1000)	0 (0 - 0,2)	< 0,005
Reintervención	10 (47,6 %)	40 (6,3 %)	< 0,005
Dosis adicionales de ¹³¹ I**	2 (1 - 4)	0 (0 - 1)	< 0,005
Dosis acumulada de ¹³¹ I (D.E.)	555 (384)	198 (150)	< 0,005
Recidiva local	6 (28,6 %)	13 (2 %)	< 0,05
Recidiva ganglionar	8 (38,1)	38 (6 %)	< 0,05
Metástasis a distancia	19 (90,5)	20 (3,1 %)	< 0,005

Tabla 26.- Variables asociadas con la mortalidad por el tumor tiroideo.

* Mayor frecuencia en foliculares y menor en papilares, no significativo en los de células de Hürthle o insulares

** Datos expresados como mediana y rango intercuartílico. El grado de significación se ha calculado con la prueba U de Mann-Whitney

En cuatro de los pacientes fallecidos se había realizado el estudio del gen *FOX E*, uno era homocigoto AA, otro homocigoto GG y los otros heterocigotos.

La evolución temporal global, por sexos y por edades se muestra en las figuras 9 a 11. Se ha elegido como puntos de corte para establecer los grupos de edad los 45 años que emplean los sistemas TNM¹⁵⁶ y NTCTCS¹⁷⁰, y los 60 años propuestos como factor de riesgo en dos series españolas^{27,250}; los 45 años establecen diferencias significativas, que no se observan entre los 45 y los 60.

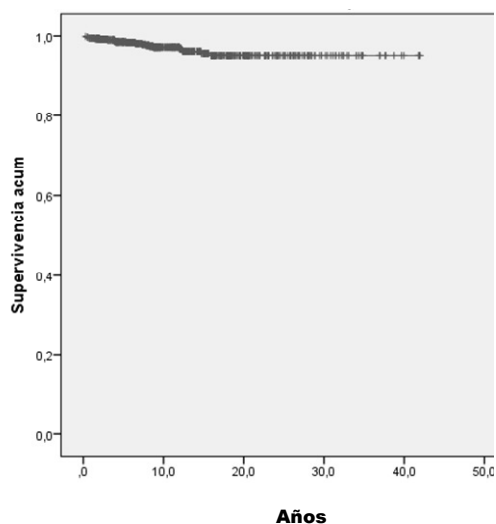


Figura 9.- Grupo total

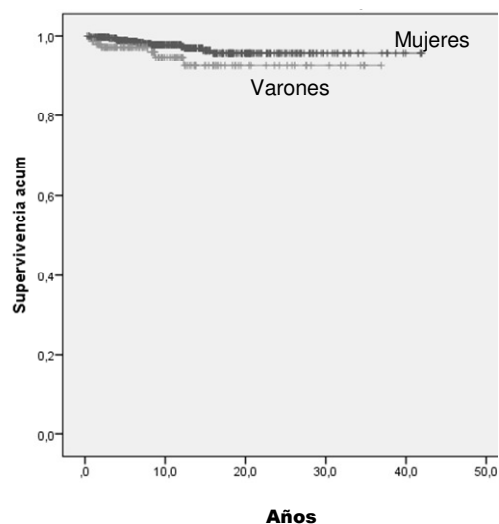


Figura 10.- Supervivencia por sexo

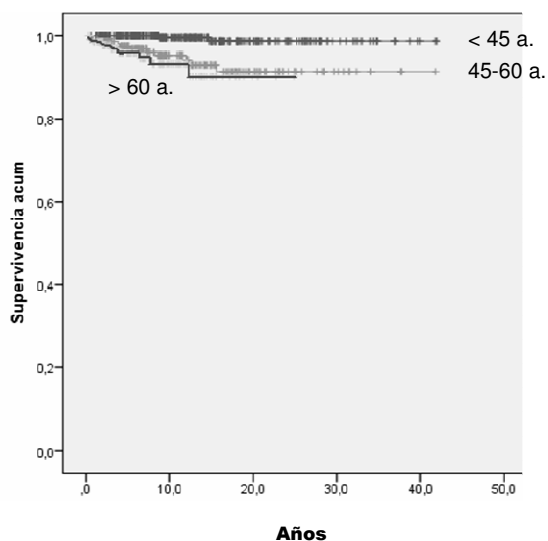


Figura 11.- Supervivencia por edad

La mortalidad específica por el tumor a los 10 años fue del 2,8 %, y a los 20 años del 4,9 %. No se registró ninguna muerte por tumor después de 15,6 años del tratamiento inicial.

Cuando se compararon los microcarcinomas (tamaño máximo del tumor igual o menor a 1 cm.) con los tumores de mayor tamaño se observó una clara diferencia en la mortalidad debida al tumor, ya que entre los pacientes con microcarcinomas solo se registraron dos fallecimientos cuyo diagnóstico se realizó a través de la biopsia de una adenopatía en un caso y de una metástasis a distancia en el otro, a pesar de que el tamaño del tumor primitivo fue menor de 1 cm.

Se realizó el análisis de las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detectar los niveles de tiroglobulina en el primer y segundo rastreo con máxima sensibilidad y especificidad para predecir la mortalidad por el carcinoma tiroideo, que fueron 5 y 2 µg/l respectivamente. No hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre los pacientes con niveles superiores o inferiores a 5 en la primera determinación, pero sí entre los que presentaron niveles inferiores o superiores a 2 en la segunda ($p < 0,05$).

Dado el escaso número de pacientes fallecidos no fue posible realizar el análisis multivariante incluyendo todas las variables posiblemente relacionadas en el estudio de cada variable por separado, por lo que se practicaron repetidos análisis utilizando como variables fijas la edad al diagnóstico y el tamaño tumoral que fueron las que alcanzaron mayor significación, y añadiendo cada una de las otras variables. Con esta técnica matuvieron la significación estadística como variables independientes la extensión extratiroidea, la presencia de metástasis al diagnóstico o en su evolución posterior, y el nivel de tiroglobulina en la primera revisión tras la ablación con ^{131}I , mientras que perdieron la significación el tipo histológico del tumor, la recidiva local y el nivel de tiroglobulina previo a la ablación. No se incluyeron en este estudio el último nivel de tiroglobulina, la necesidad de reintervención ni el número de dosis o la dosis total de ^{131}I al estar claramente en relación con las otras variables de evolución desfavorable.

- Persistencia o progresión del tumor

Ante el escaso número de pacientes fallecidos por el tumor, se estudiaron también los casos que al cierre del estudio no estaban en remisión completa, hubieran fallecido o no.

Así, 547 pacientes se encontraban en remisión completa y en 110 no se alcanzó esta remisión. Los resultados de las distintas variables en función de la remisión o no se recogen en las siguientes tablas:

Remisión completa	NO	SI	p
Varones / mujeres	34 / 76	91 / 456	< 0,005
Edad al diagnóstico (D.E.)	48,5 (16,9)	44,9 (15)	< 0,05
Edad al fallecimiento / fin del estudio (D.E.)	56,3 (16,4)	55,1 (15,2)	N.S.
Otros tumores malignos	10 (9,1 %)	65 (11,9 %)	N.S.*
Tiroidectomía no total / total	7 / 103	41 / 506	N.S.
Tipo histológico (P/F/H/I)	88/16/4/2	445/77/23/2	N.S.
Tamaño máximo en cm. (D.E.)	2,9 (2)	2 (1,6)	< 0,005
Extensión extratiroidea (%)	32 (29,1 %)	67 (12,2 %)	< 0,005
Adenopatías al diagnóstico (%)	43 (39,1 %)	89 (16,3 %)	< 0,005
Metástasis al diagnóstico (%)	13 (11,8 %)	1 (0,2 %)	< 0,005
Pacientes no tratados con ¹³¹ I (%)	2 (1,8 %)	22 (4 %)	N.S.
Dosis inicial de ¹³¹ I (D.E.)	144 (24)	132,4 (27)	< 0,005
Genotipo <i>FOXE</i> (AA/AG/GG)	3 / 6 / 2	22 / 39 / 23	N.S.

Tabla 27.- Datos iniciales de los pacientes con o sin remisión completa.

*: Tampoco hubo diferencias significativas respecto al desarrollo previo o posterior a los tumores tiroideos.

Remisión completa	NO	SI	p
Tiroglobulina en el 1º rastreo (µg/l)	26,7 (4,4 - 151)	3,2 (0,6 – 9,75)	< 0,005
AC anti-TG en el 1º rastreo (U/ml)	16 (1,25 – 34,4)	14,2 (0 - 45)	N.S.
Tiroglobulina en el 2º rastreo (µg/l)	10,1 (2,7 - 92)	0,1 (0 - 0,8)	< 0,005
AC anti-TG en el 2º rastreo (U/ml)	10 (0 - 24)	10,4 (0 - 38)	N.S.
Última tiroglobulina (µg/l)	4,68 (2 - 45)	0 (0 - 0)	< 0,005
Últimos AC anti-TG (U/ml)	0 (0 – 18,2)	0 (0 - 12,6)	N.S.

Tabla 28.- Datos analíticos. Datos expresados como mediana y rango intercuartílico. El grado de significación se ha calculado con la prueba U de Mann-Whitney

Remisión completa	NO	SI	p
Reintervención	16 (14,5 %)	34 (6,2)	< 0,005
Dosis adicionales de ¹³¹ I*	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	< 0,005
Dosis acumulada de ¹³¹ I (mCi)	410 (295)	169,2 (97,7)	< 0,005
Recidiva local	17 (15,5 %)	2 (0,4)	< 0,005
Recidiva ganglionar	32 (29,1 %)	14 (2,6)	< 0,005
Metástasis a distancia	36 (32,7 %)	3 (0,5 %)	< 0,005

Tabla 29.- Evolución posterior. * mediana y rango intercuartílico

VI.10.- Comparación entre los sistemas de estadiaje

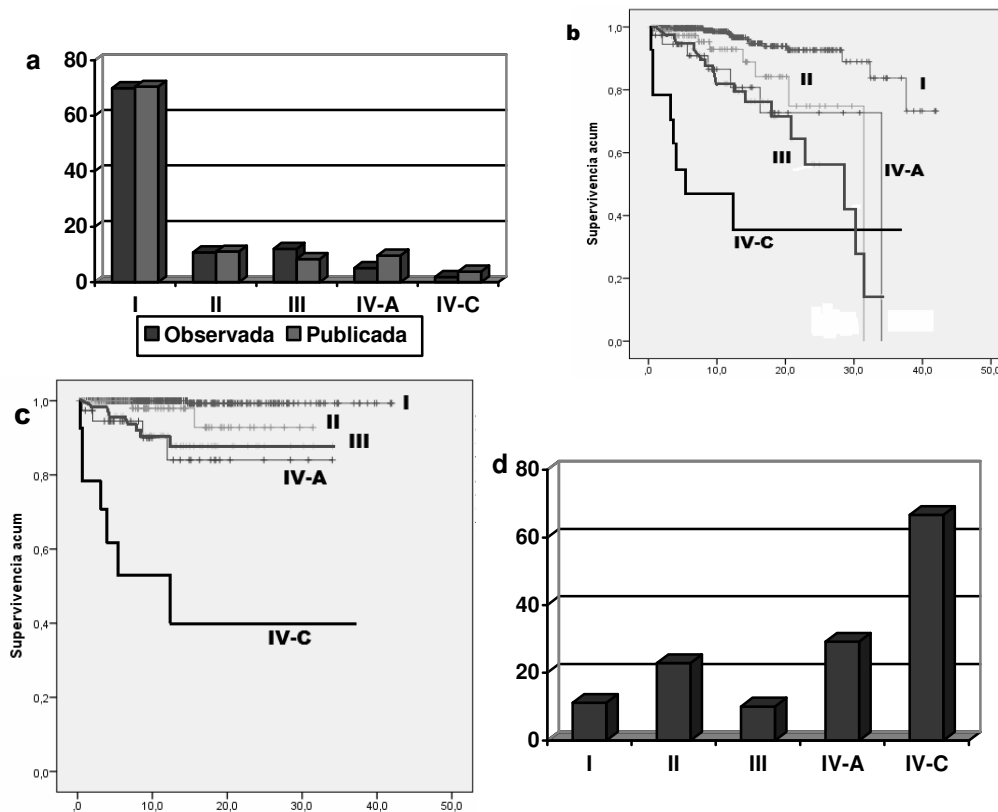
En general, la correlación de los estadios tumorales entre todos los sistemas fue alta, con un coeficiente ρ de Spearman entre 0,5 - 0,8 para el TNM, EORTC, AMES modificado, MACIS y NTCTCS; el AMES original y el sistema español tuvieron un coeficiente de correlación entre 0,4 - 0,6 con todos los sistemas. En la Clase Clínica y el sistema de Ohio el coeficiente de correlación bajó a 0,2 - 0,5 con los citados inicialmente, mientras que entre sí y con el AMES original y el español osciló entre 0,5 - 0,65. El nivel de significación fue menor de 0,005 en todos los casos.

Todos los sistemas aplicados en esta población presentan una muy significativa asociación ($p < 0,005$) no solo con la mortalidad secundaria al tumor tiroideo, sino también con la mortalidad global y el riesgo de evolución desfavorable en los pacientes que siguen con vida, entendiendo como tal la persistencia de niveles de tiroglobulina por encima de 1 $\mu\text{g} / \text{l}$ con pruebas de imagen negativas, la persistencia o recidiva del tumor a nivel local o en ganglios cervicales, o bien la existencia de metástasis a distancia.

Sin embargo, en algunos de estos sistemas esta correlación entre estadio tumoral y evolución se debe principalmente a las grandes diferencias existentes entre los estadios extremos, mientras que los intermedios a menudo tienen poca capacidad para discriminar el riesgo real.

En las siguientes figuras se refleja el porcentaje, para cada estadio de los sistemas estudiados, de pacientes incluidos comparados con la población en la que se desarrolló el sistema (a), la supervivencia global (b), la supervivencia específica por el tumor tiroideo (c) y el porcentaje de pacientes vivos al cierre del estudio pero con evolución desfavorable (d).

Figura 12.- TNM.

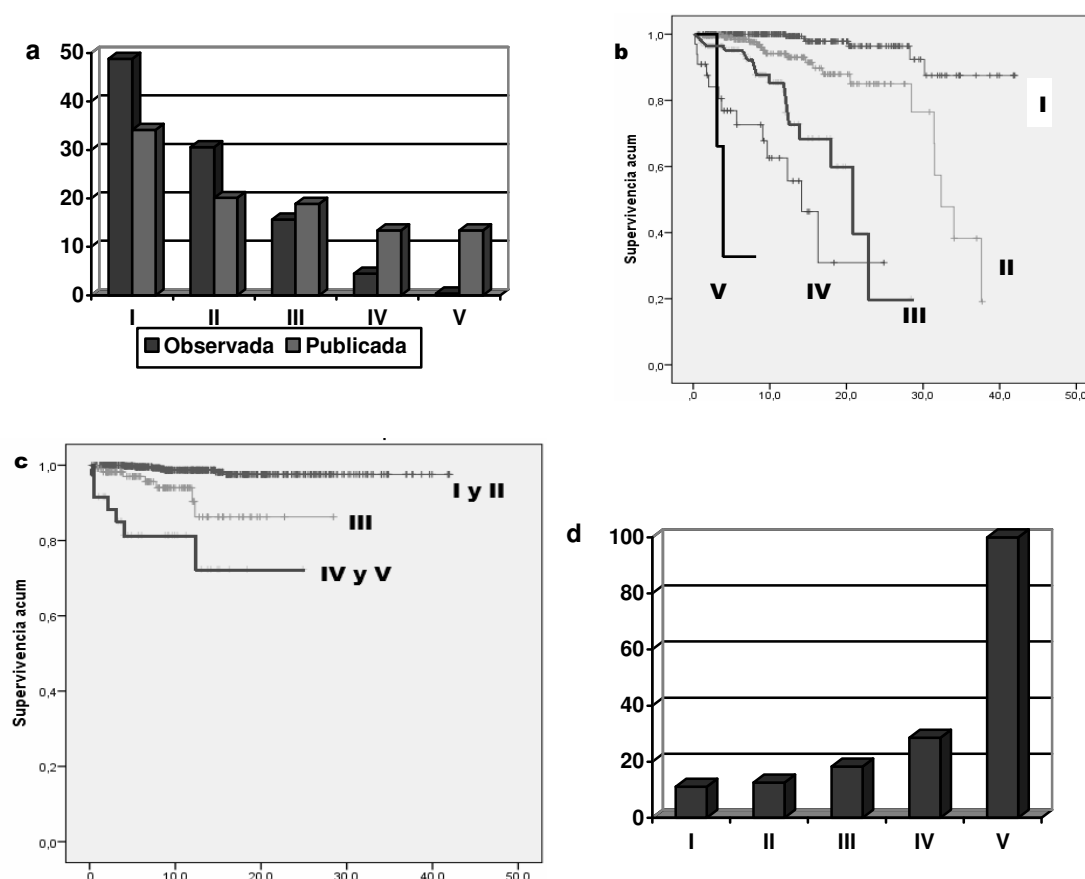


Como este sistema no se ha desarrollado sobre una cohorte de pacientes, se ha tomado como referencia para la frecuencia publicada la media de las distribuciones referidas en 3 series españolas recientemente publicadas^{18,19,27}. En las dos primeras no se hizo distinción entre los distintos subtipos del estadio IV, por lo que en este estadio solo se ha tomado el resultado comunicado por Sastre Marcos et al²⁷. No se han encontrado diferencias significativas con respecto a estas series.

En cuanto a la mortalidad global, es significativamente menor en el estadio I ($p < 0,005$ respecto al resto de los estadios) y mayor en el IV-C ($p < 0,01$ frente al IV-A y $p < 0,005$ con los demás), pero no hay diferencias en los estadios intermedios.

Aunque la discriminación en la mortalidad secundaria al tumor parece mejor tampoco existen diferencias significativas entre los estadios intermedios, mientras que las diferencias de los estadios I y IV-C son $< 0,005$ respecto al resto.

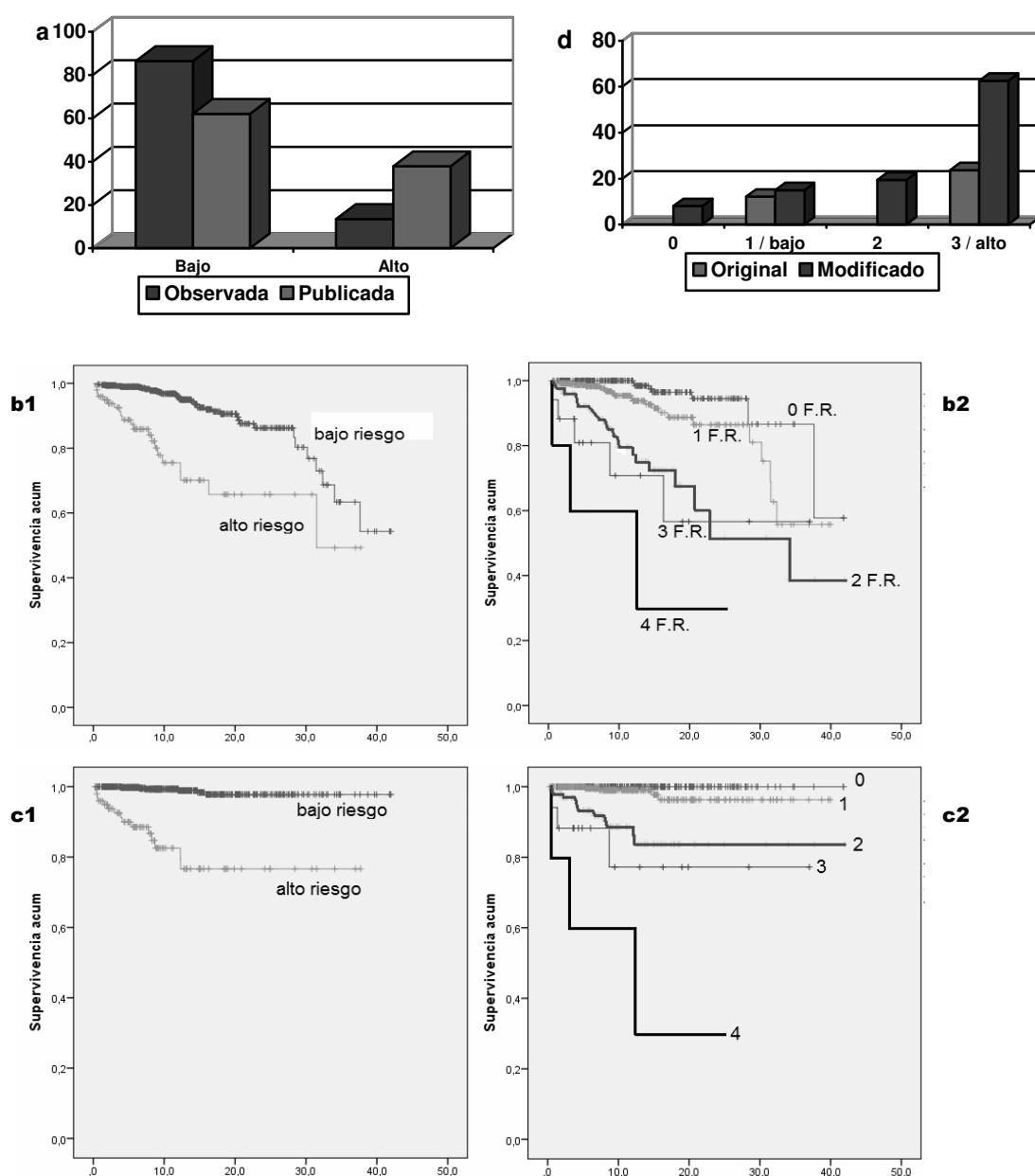
Figura 13.- EORTC



La distribución en los distintos estadios fue significativamente distinta de la descrita en su publicación original¹⁶¹, con una mayor proporción en los estadios más bajos ($p < 0,005$). Las diferencias en cuanto a mortalidad global entre los distintos estadios no fueron significativas entre los estadios IV y V, fueron $< 0,05$ entre los estadios III y IV, y $< 0,005$ en el resto de comparaciones.

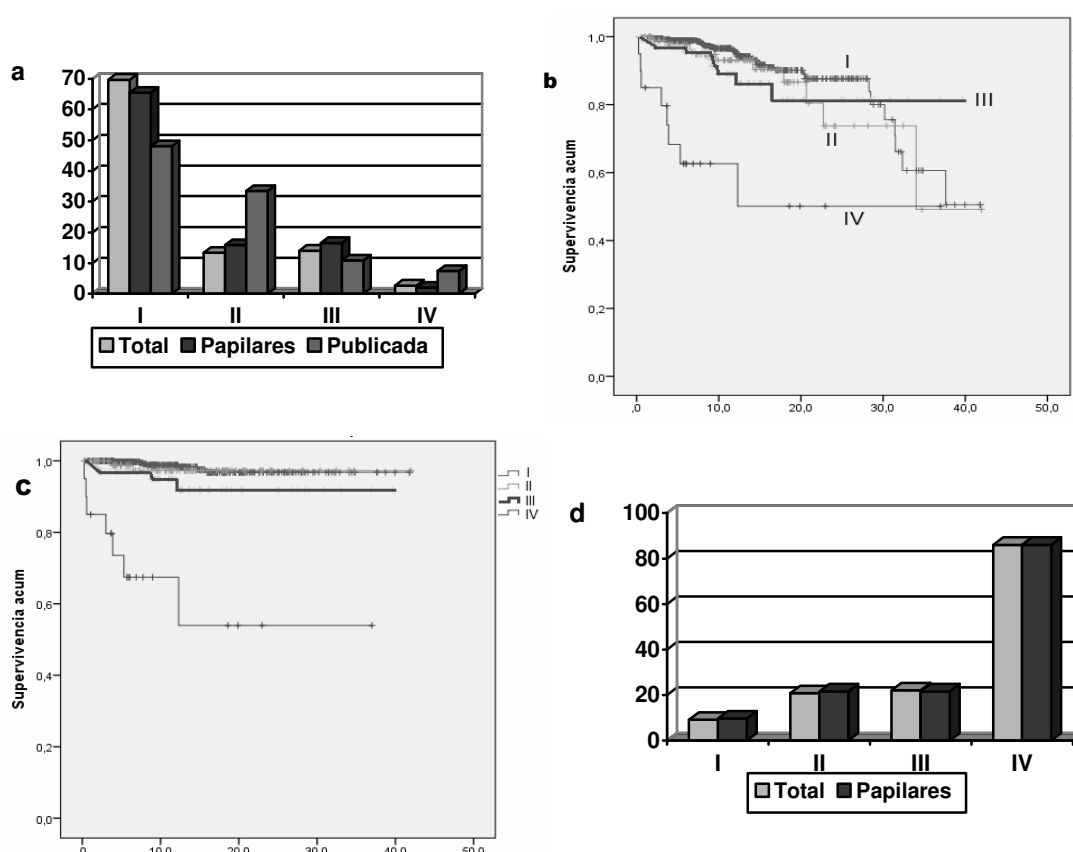
Pese a que este sistema se desarrolló en función de la mortalidad global, en nuestra serie también ha presentado buena correlación con la mortalidad específica y la persistencia del tumor. Ante la ausencia de mortalidad por el tumor en los pacientes en estadio I se ha agrupado con el II, y el V se ha agrupado con el IV al tratarse de solo 3 casos. La diferencia entre los estadios III y IV-V fue $< 0,05$, y la de los estadios I-II con los demás $< 0,005$.

Figura 14.- AMES (b1 y c1 original, b2 y c2 modificado)



El porcentaje de pacientes de bajo riesgo es significativamente mayor al registrado en la publicación original¹⁶² ($p < 0,005$). Con el sistema modificado no hay diferencias significativas en mortalidad global o por el tumor a partir de dos factores de riesgo. El bajo número de pacientes que presentaban los 4 factores impide su comparación con el resto de estadios.

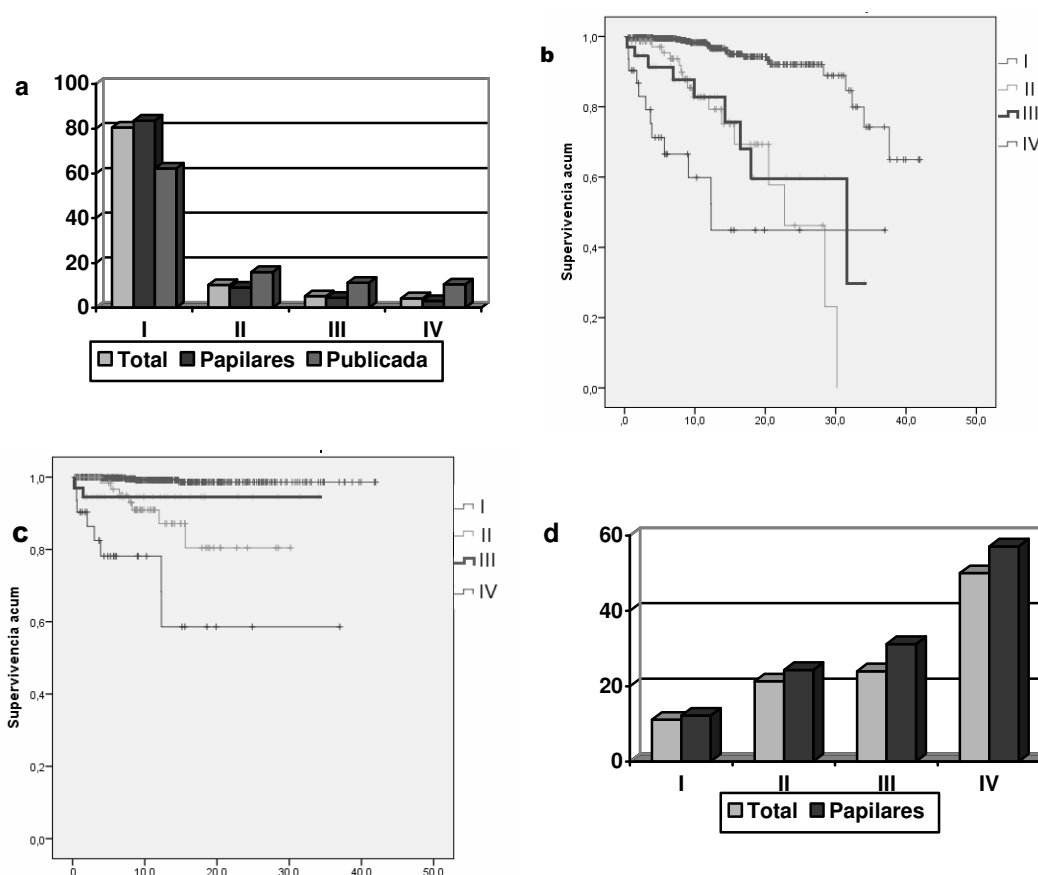
Figura 15.- Clase Clínica



Se observa una mayor proporción de pacientes en la clase I que la referida en la descripción de este sistema¹⁶⁵, tanto en el grupo total como restringido a los papilares ($p < 0,005$).

En mortalidad global no hay diferencias entre los estadios I a III, y el IV presenta una diferencia significativa ($p < 0,005$) con el resto de estadios. En la mortalidad por el tumor no hay diferencias entre los estadios I y II ni entre el II y el III, entre el I y el III el valor de p es $< 0,05$, y entre el estadio IV y el resto es $< 0,005$.

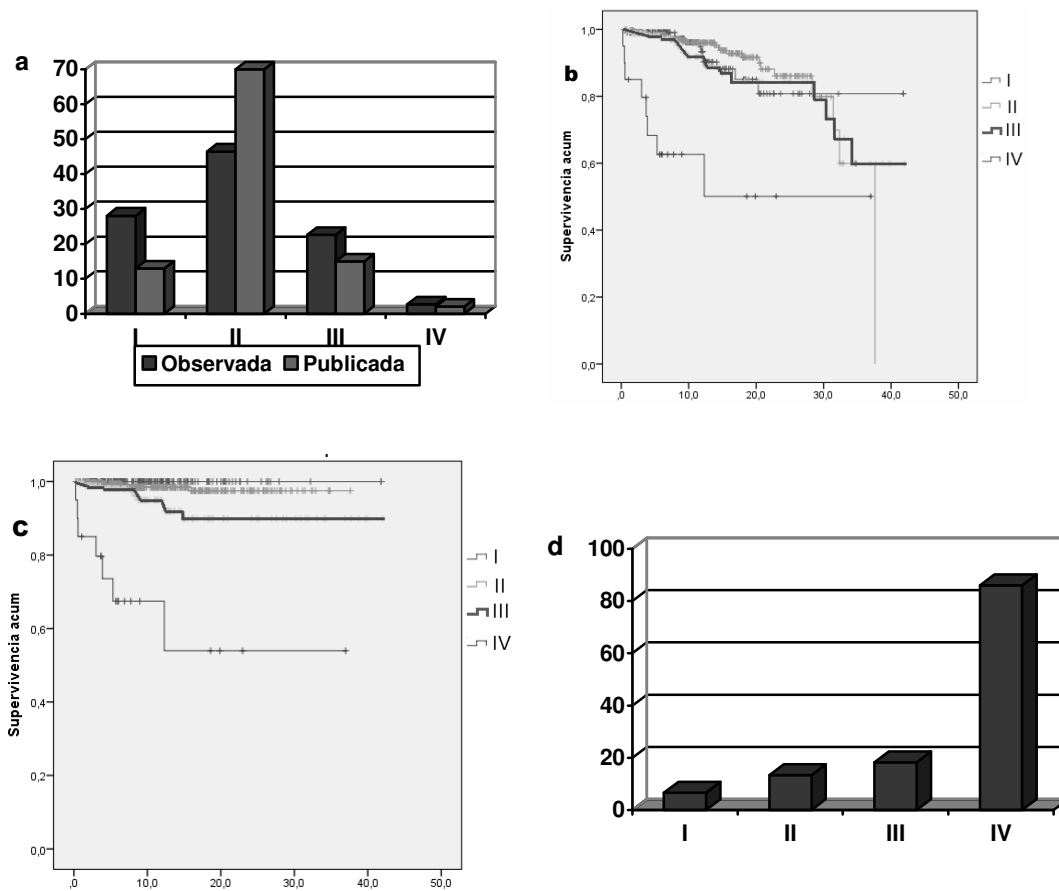
Figura 16.- MACIS



También se observa una mayor proporción de pacientes en la clase I que la referida en la descripción de este sistema¹⁶⁶, tanto en el grupo total como restringido a los papilares ($p < 0,005$).

En la mortalidad por el tumor el estadio I presenta diferencias con $p < 0,005$ con respecto a los demás, no hay diferencias entre el II y el III, y las diferencias entre el IV y los dos intermedios es algo menor ($p < 0,05$). En la mortalidad global ocurre lo mismo, salvo que no hay diferencias entre los estadios III y IV.

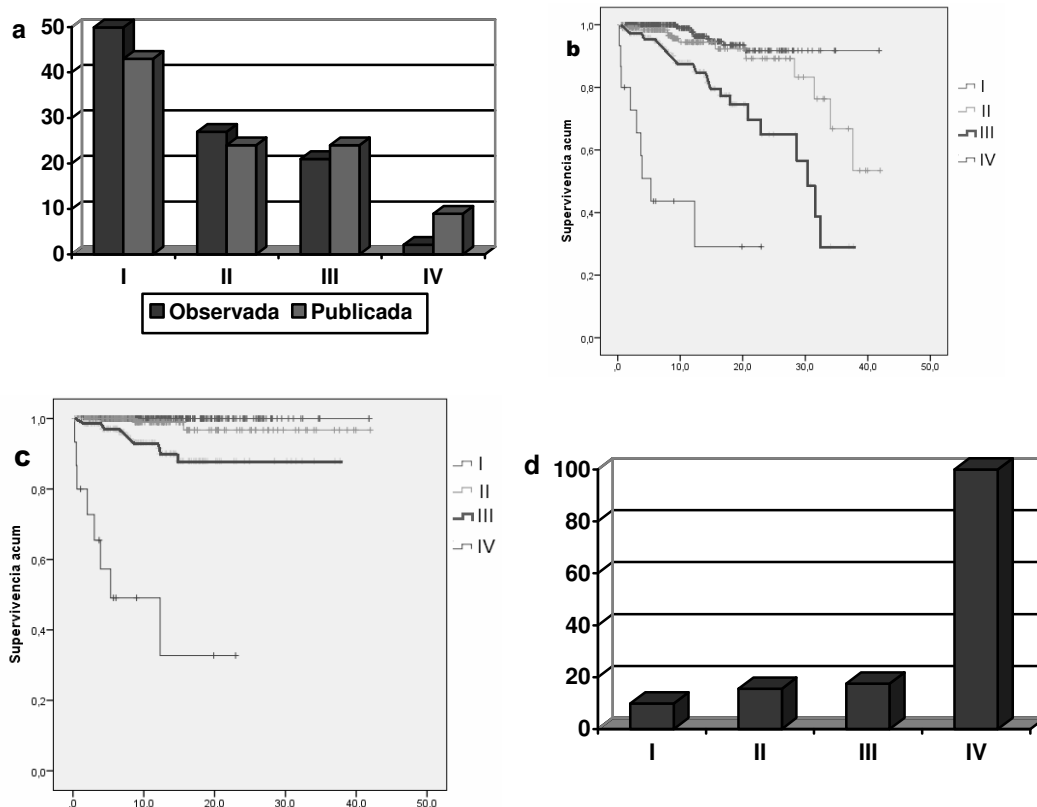
Figura 17.- Sistema de Ohio



La distribución es muy diferente ($p < 0,005$) de la que aparece en el artículo que lo desarrolla¹⁶⁹, incluso tras haber corregido el error existente en el porcentaje correspondiente al estadio II (en realidad debería decir 70 y no 83 como aparece, una errata publicada con posterioridad hace referencia a otra de las figuras de dicho artículo). En nuestra población el porcentaje de pacientes en estadio II es del 46,5 % y los pacientes restantes se reparten sobre todo en el estadio I y algo menos en el III.

No hay diferencias en cuanto a mortalidad global entre los estadios I a III, mientras que las diferencias del IV con los demás es $< 0,001$. Se mantiene la correlación entre los estadios y la evolución desfavorable, aunque en este caso solo resulta significativa para el estadio IV. En la mortalidad por el tumor las diferencias no son significativas entre los estadios I y II, es $< 0,05$ entre el II y el III, y $< 0,005$ las del IV con respecto a las demás.

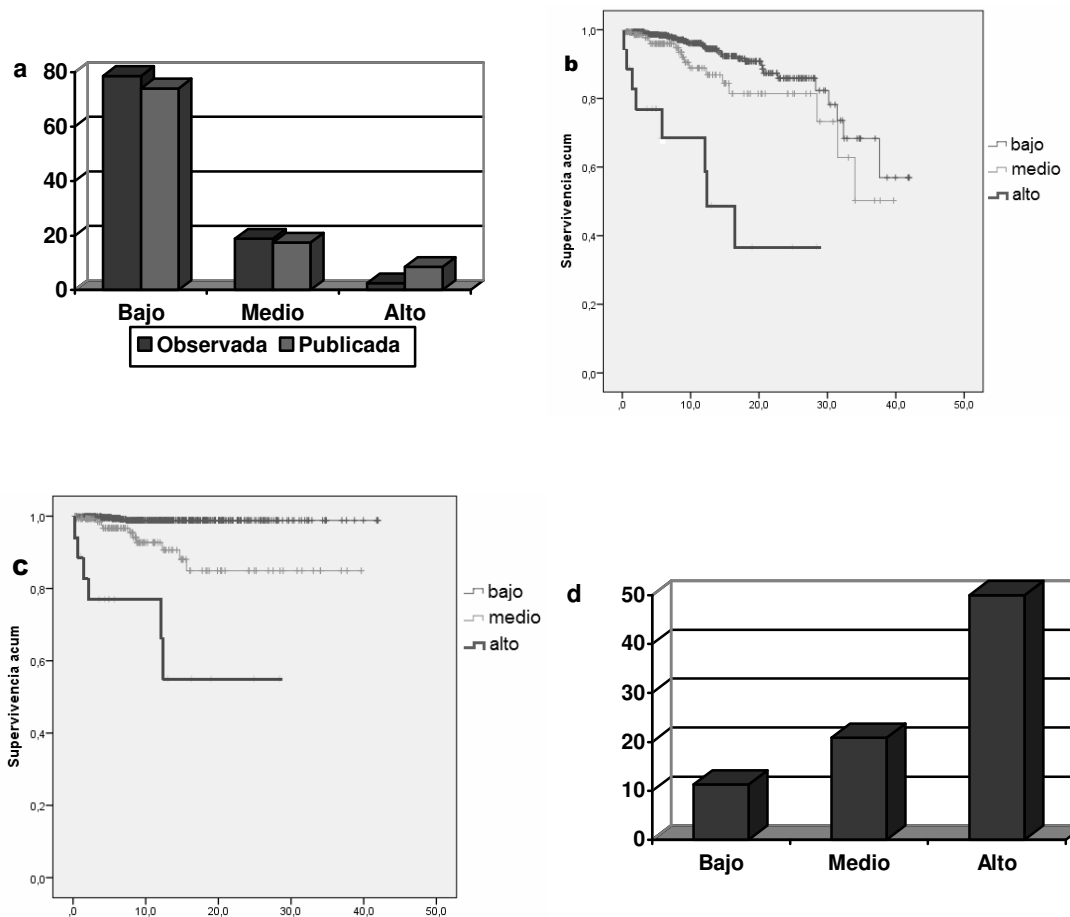
Figura 18.- NTCTCS



Se observó una mayor proporción de pacientes en estadios más bajos que en la publicación original¹⁷⁰ que, pese a ser estadísticamente significativa ($p < 0,005$), no parece clínicamente relevante.

No hubo diferencias en cuanto a mortalidad global entre los estadios I y II, y fueron $< 0,005$ en el resto de comparaciones. En la mortalidad por el tumor, la diferencia entre los estadios I y II alcanzó niveles de significación estadística ($p < 0,05$) y el resto fueron $< 0,005$. Al igual que con el sistema de Ohio, la correlación entre el estadiaje y la evolución posterior se debió a la peor evolución de los pacientes en estadio IV, pero por su escaso número no llega a alcanzar significación estadística en el caso de la persistencia del tumor.

Figura 19.- Sistema español



También se encontró una estadísticamente (pero no clínicamente) significativa diferencia con la distribución de nuestros pacientes con respecto al grupo de pacientes de Murcia en el que se desarrolló¹⁷¹.

Las diferencias entre los tres niveles de riesgo fueron $< 0,005$ en todos los casos salvo en la mortalidad global, en que la diferencia entre los pacientes de riesgo bajo y medio fue $< 0,05$.

Con el fin de poder establecer una comparación directa entre todos los sistemas de estadiaje estudiados, en el TNM se han agrupado los tres subtipos del estadio IV, en el EORTC se han unificado los estadios IV y V, para el AMES se ha empleado solo su versión modificada agrupando los pacientes con 3 y 4 variables de riesgo, y en el sistema español el grupo de alto riesgo se ha considerado estadio IV, dejando vacío el III. Los datos de la Clase Clínica y MACIS corresponden al grupo completo y no a los carcinomas papilares. Los resultados de esta comparación se reflejan en las siguientes figuras:

Figura 20.- Porcentaje de pacientes en cada estadio de los sistemas estudiados

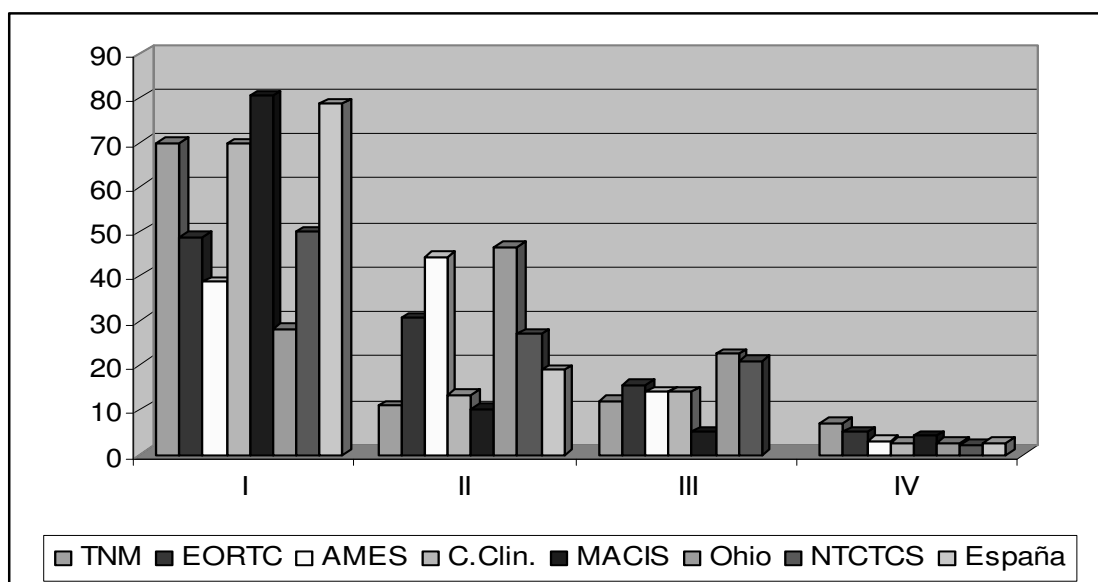


Figura 21.- Mortalidad global por estadios (%)

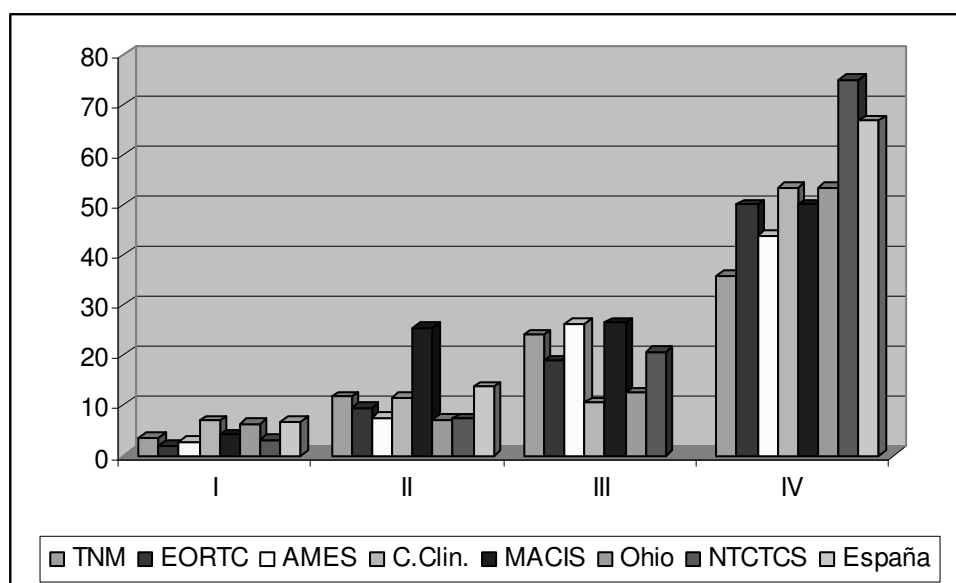
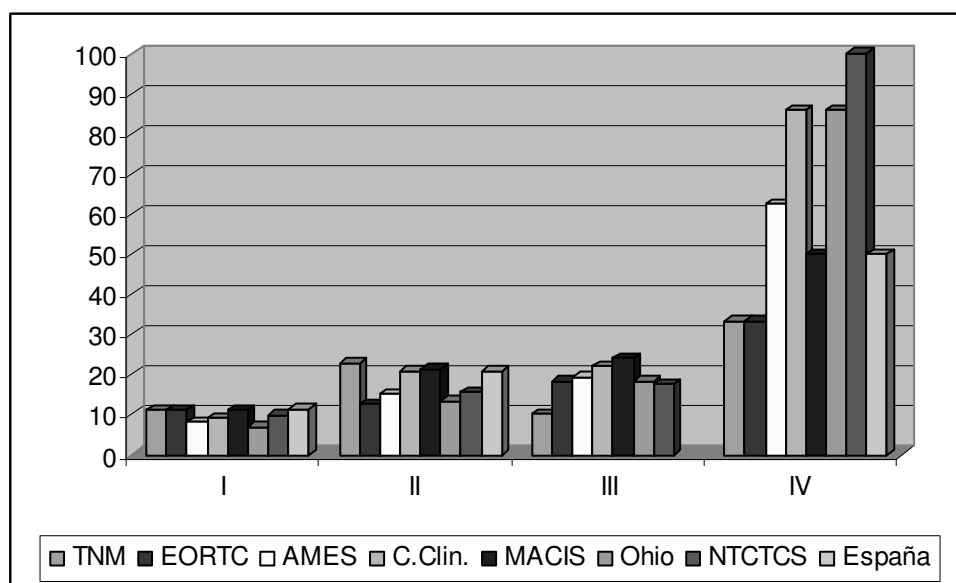


Figura 22.- Porcentaje de pacientes con persistencia tumoral



La tabla 30 muestra la supervivencia específica por el tumor a 5, 10 y 20 años en los distintos estadios de los sistemas estudiados, así como el porcentaje de varianza explicada (PVE) por cada uno de ellos. En el EORTC se han agrupado los estadios I y II porque no hubo ningún fallecido por el tumor en el I, y los estadios IV y V porque en el V solo se incluyeron 3 pacientes; en el AMES modificado, Ohio y NTCTCS se agruparon los pacientes de los dos primeros estadios ya que no falleció ninguno de los pacientes en el estadio más bajo.

Estadio	Pacientes	Fallecidos	S. 5 a.	S. 10 a.	S. 20 a.	PVE
TNM						68,3
I	510	1	100	100	99,3	
II	79	2	100	98	92,8	
III	88	7	95,8	90,5	87,8	
IV-A	38	4	94,5	90	84	
IV-C	14	7	61,9	53	39,8	
EORTC						60,9
I - II	579	7	99,8	98,7	97,6	
III	114	7	97	94	86,3	
IV - V	36	7	81,4	81,4	72,4	
AMES ORIGINAL						60,7
Bajo riesgo	630	6	99,8	99,3	97,8	
Alto riesgo	99	15	89,9	82,5	76,6	
AMES MODIFICADO						61,9
0 - 1 factor	604	4	100	99,5	98,1	
2	103	11	93,3	88,6	83,7	
3	17	3	88,2	77,2	77,2	
4	5	3	60	60	30	
MACIS						61,2
I	587	4	99,8	99,2	98,6	
II	74	7	98,4	90,9	80,4	
III	37	2	94,6	94,6	94,6	
IV	31	8	78,1	78,1	58,6	

Estadio	Pacientes	Fallecidos	S. 5 a.	S. 10 a.	S. 20 a.	PVE
OHIO						62,2
I - II	544	5	99,5	99	98,5	
III	165	9	98	94,9	89,9	
IV	20	7	73,6	67,4	53,9	
CLASE CLÍNICA						47,1
I	508	7	99,8	98,8	96,8	
II	98	2	98,8	97,3	97,3	
III	103	5	96,9	94,9	91,9	
IV	20	7	73,6	67,4	53,9	
NTCTCS						74,7
I - II	561	2	100	99,7	99,2	
III	153	11	97,1	93,1	87,9	
IV	15	8	57,3	49,1	32,7	
Español						55,2
Bajo riesgo	573	5	99,6	98,8	98,8	
Riesgo medio	138	10	96,7	92,7	84,9	
Alto riesgo	18	6	77	77	55	

Tabla 30.- Supervivencia específica por el tumor en los distintos estadios de los sistemas estudiados y proporción de la varianza explicada por los mismos

La distribución de los genotipos del gen *FOX E* en los distintos estadios fue la esperada en todos los sistemas, y tampoco se observó que la presencia de cualquiera de los dos alelos se asociase con características más agresivas del tumor ni con distinta evolución final con respecto al resto de pacientes en el mismo estadio, por lo que en nuestra población el tipado del gen *FOX E* no ha aportado información adicional que modifique el estadio tumoral en ninguno de los sistemas estudiados.

VII. DISCUSIÓN

VII.- DISCUSION

A pesar de la existencia de varios consensos sobre el manejo clínico de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides elaborados por las principales sociedades médicas al respecto, en la práctica habitual persisten grandes diferencias con respecto a las recomendaciones propuestas en múltiples aspectos relativos a dicho manejo, tanto en España^{251,252} como en Estados Unidos²⁵³.

Los motivos de estas discrepancias pueden ser muy diversos; por una parte la baja agresividad y lenta evolución habituales en estos tumores hace que la realización de ensayos clínicos sobre los distintos aspectos del tratamiento de estos pacientes sea prácticamente imposible^{124,254} por el gran número de pacientes y el prolongado tiempo de seguimiento que serían necesarios para apreciar diferencias significativas; por tanto las guías clínicas publicadas son en realidad consensos de grupos de expertos de las sociedades científicas que las han desarrollado, y basan sus recomendaciones en los datos obtenidos a partir del estudio de grandes series históricas, lo que reduce su grado de evidencia y a menudo da lugar a situaciones de indefinición que quedan al criterio del médico responsable del paciente.

Por otra parte, a menudo existen otros factores que influyen en el manejo clínico, como el grado de especialización del médico que hace el diagnóstico, las preferencias del propio paciente, la experiencia del cirujano que condiciona la tasa de complicaciones quirúrgicas, la disponibilidad de ¹³¹I para el tratamiento posterior¹¹⁴, factores económicos, etc.

En general, aunque el proceso diagnóstico de los pacientes con carcinomas diferenciados de tiroides en nuestro centro es similar al recomendado en las principales guías clínicas actuales^{8,86,97,102,114}, el tratamiento es más intensivo y está más próximo al manejo clásico descrito por DeGroot¹⁶⁵ o Mazzaferri²⁵⁵, que en la práctica es el más habitual en nuestro medio^{19,27,256}, aunque en algunos centros está aumentando la proporción de pacientes a los que se realiza solo lobectomía¹⁸ probablemente por el aumento en el diagnóstico de microcarcinomas de muy bajo riesgo detectados de forma incidental.

En la actualidad, la recomendación más extendida es realizar hemitiroidectomía con istmectomía en los nódulos sospechosos menores de 4 cm. y, si se confirma la malignidad, completar la tiroidectomía en los tumores mayores de 2 cm. o con variantes histológicas más agresivas. Las recomendaciones no son tan claras para los tumores menores de 2 cm., aunque en la práctica también se suele completar la tiroidectomía salvo en microcarcinomas papilares de histología poco agresiva¹²⁶. En los niños también se suele optar por la tiroidectomía total ya que suelen presentar tumores localmente más agresivos y con mayor riesgo de metástasis.

Independientemente del tamaño del tumor primitivo, resulta difícilmente justificable la práctica de una tiroidectomía intencionadamente menor que la total o casi total si se dispone del diagnóstico de certeza o alta sospecha de malignidad previo a la cirugía¹²⁶. La frecuencia con la que estos tumores presentan varios focos en ambos lóbulos, el aumento del riesgo de recidiva asociado a una cirugía incompleta y las dificultades que entraña el seguimiento de los pacientes con tejido tiroideo remanente al no resultar útiles las determinaciones de tiroglobulina ni los rastreos con ¹³¹I sobrepasan el teórico beneficio de la lobectomía en cuanto al riesgo de complicaciones quirúrgicas, cuya frecuencia es aceptable cuando la intervención se realiza por cirujanos experimentados²⁵⁷.

En nuestra serie el porcentaje de hipoparatiroidismo (7%) fue la mitad del comunicado por Reverter et al. en su serie conjunta de dos hospitales catalanes¹⁹, si bien el de lesión temporal o definitiva del nervio recurrente fue algo mayor (4,9%). Comparada con otras series de la Comunidad de Madrid publicadas, la tasa de

complicaciones quirúrgicas es similar a la descrita por Blanco Carrera et al.²⁵⁶ y menor que la comunicada por Donnay Candil et al.¹⁸. A nivel internacional se han comunicado series con excelentes tasas de complicaciones^{169,258}, por debajo del 1%, pero otras muestran resultados más parecidos a los de nuestro medio, sobre todo cuando se realiza tiroidectomía total con linfadenectomía²⁵⁹.

Cabe destacar que en las intervenciones practicadas por los cuatro cirujanos más experimentados, aunque fueron el 40 % del total, solo supusieron el 29 % de los hipoparatiroidismos permanentes y el 17 % de las parálisis recurrenciales.

El tratamiento ablativo con ¹³¹I también es mucho más frecuente y a dosis más altas que lo recomendado en las guías clínicas y en recientes ensayos clínicos^{6,7}, administrándose de forma prácticamente universal a los pacientes en que se ha realizado tiroidectomía total o casi total una dosis inicial entre 100 - 150 mCi.

El hecho de que no se detectaran diferencias en las dosis iniciales entre los pacientes fallecidos y los que permanecen con vida, y que la dosis fuese mayor (debido probablemente a las características más agresivas del tumor desde su diagnóstico) en los pacientes que no alcanzaron la remisión completa, apoyarían estas recomendaciones de dosis menores a las empleadas en nuestro centro, ya que parecen suficientes para garantizar la completa ablación de los restos de tejido tiroideo remanentes tras el tratamiento quirúrgico inicial. El uso de dosis menores de ¹³¹I evitaría la necesidad de hospitalización de los pacientes²⁶⁰, permitiendo el tratamiento ambulatorio y reduciendo los costes sanitarios. Sin embargo, un metaanálisis²⁶¹ de los estudios realizados hasta 2006 concluye que no hay clara evidencia de que la eficacia de la dosis de 30 mCi sea similar a la de 100. Pese a ello, cada vez hay más autores que propugnan el uso de dosis bajas de radioyodo²⁶².

Aunque en nuestra serie la ablación de restos tiroideos se ha realizado previa suspensión del tratamiento con L-T₄ en todos los casos, la administración de TSHrh consigue similares resultados^{6,7,135} y tiene las ventajas de que evita el deterioro de calidad de vida asociado al hipotiroidismo²⁶³ y reduce la exposición a la radiación del resto del organismo.

Resulta también discutible la decisión de no administrar ^{131}I en los pacientes de bajo riesgo a los que se les ha practicado una tiroidectomía total. Aunque muchos estudios refieren su falta de beneficio en cuanto a reducción de mortalidad o tasa de recidiva en pacientes de bajo riesgo con tumores menores de 1 - 1,5 cm.^{133,165,264,265} o en la mortalidad global²⁶⁶, otros encuentran menor tasa de recidivas tumorales¹⁶⁹ o de mortalidad por el tumor¹³². En nuestra serie se observó recidiva en 2 de los 32 pacientes que no habían recibido dosis de ^{131}I tras la intervención, en un caso recidiva local y en el otro discreta elevación de los niveles de tiroglobulina con pruebas de imagen negativas. En ambos casos se consiguió la remisión completa tras una dosis de 150 mCi de ^{131}I .

Otra justificación para el tratamiento con radioyodo es conseguir la ablación de cualquier resto de tejido tiroideo no patológico que pudiera persistir tras la cirugía, a fin de facilitar el seguimiento de los pacientes mediante determinaciones de tiroglobulina y rastreos con ^{131}I . En nuestro centro esta práctica forma parte del protocolo de manejo habitual de los pacientes con carcinoma tiroideo, por lo que se administró la primera dosis a 118 pacientes que según las guías actuales no habrían precisado este tratamiento por presentar tumores menores de 1 cm. sin otros datos de riesgo.

Aunque no se investigó específicamente en nuestro estudio, los efectos secundarios del tratamiento con ^{131}I parecen leves y poco frecuentes; salvo el dato preocupante del desarrollo de segundos tumores en 40 pacientes (5,5 %), dos de los cuales desarrollaron 2 tumores distintos (una mujer de ovario y páncreas, falleciendo por este último, y otra un carcinoma de colon y otro basocelular, ambos en remisión al cierre del estudio). Las localizaciones más frecuentes de estos tumores posteriores fueron de mama en 10 casos, colon-recto en 8, basocelular 4, dos vesicales, dos de próstata, dos linfomas, dos meningiomas y el resto en otros órganos. Diez de los pacientes fallecieron como consecuencia de estos tumores, y no se recogió el dato del tiempo transcurrido entre el tratamiento del carcinoma tiroideo y la aparición de los posteriores dado el planteamiento inicial del estudio.

Se ha descrito una mayor frecuencia de desarrollo de otros tumores malignos tras el tratamiento de un carcinoma tiroideo en varios estudios, así en la serie de Lang y Wong¹⁴³ aparecieron en un 8,3 % de los pacientes con un periodo de latencia de 12 años, y fueron la causa del fallecimiento del 43,5 % de ellos (3,6 % del total de

pacientes), encontrando como factores de riesgo para su desarrollo la edad mayor de 50 años al diagnóstico del carcinoma tiroideo, una dosis acumulada de ^{131}I por encima de 3 GB (81 mCi) y haber recibido radioterapia externa, por lo que recomiendan en estos casos realizar un seguimiento periódico para su diagnóstico precoz, sobre todo en mama, pulmón, estómago y colon, ya que encuentran que la mortalidad de estos segundos tumores, salvo el de mama, es mayor que en la población general y está asociada con la edad de aparición del carcinoma tiroideo, no del segundo tumor.

Sin embargo, en el estudio de Brown et al.¹⁴² este riesgo es mayor en los pacientes entre 25 - 49 años de edad y en los primeros 5 años tras el diagnóstico del carcinoma tiroideo; mientras que en el estudio multicéntrico en tres países europeos de Rubino et al.²⁶⁷ el tiempo medio de latencia hasta el diagnóstico de los segundos tumores es de 15 años. Las características demográficas de las tres series eran similares a las de nuestro estudio, y la incidencia de estos segundos tumores fue algo mayor (desde el 7,1 % de la serie de Brown al 8,4 de la de Rubino).

En un metaanálisis de los estudios iniciales²⁶⁸ se encontró un aumento del 20 % del riesgo estandarizado de desarrollar un segundo tumor, sobre todo renales y salivares, aunque detectaron una asociación negativa con los pulmonares. Este aumento del riesgo se atribuye a efectos secundarios del tratamiento (^{131}I o radioterapia externa) o a posible predisposición genética.

Otro estudio multicéntrico de varios países europeos incluyendo España, junto con Canadá, Australia y Singapur²⁶⁹, además de encontrar una frecuencia similar (7,2 %) de segundos tumores tras el tratamiento de un carcinoma tiroideo, refiere también un aumento de la frecuencia de carcinomas tiroideos tras el diagnóstico de otros tumores malignos primarios de varias localizaciones.

En la cohorte de 5583 casos de Hundahl et al.²⁵⁹ un 7,2 % de los pacientes había presentado un cáncer previo; similar al 7,9 % de la serie conjunta de Reverter et al.¹⁹, mientras que en la de Sastre et al.²⁷ fue del 5,5 %. En estas comunicaciones no se especifica su localización ni cuantos habían recibido radioterapia externa. En nuestra serie esta frecuencia es del 6,6 %, aunque en realidad podría ser mayor al tratarse de un dato que no aparece correctamente recogido en algunas de las historias clínicas revisadas. Pese a ello, esta proporción es mucho más elevada que en la población

general, máxime teniendo en cuenta la media de edad de los pacientes, ya que la prevalencia estimada de cánceres (excluyendo los cutáneos no melanoma) en la población española en 2012²⁷⁰ es del 1,3 %.

Aunque este aumento del riesgo de segundos cánceres tras el tiroideo y viceversa habitualmente se atribuye al sesgo producido por un seguimiento más intenso a estos pacientes y a causas iatrógenas (tratamiento con ¹³¹I de los carcinomas tiroideos o radioterapia externa en el resto de tumores), es probable que existan factores comunes, genéticos o ambientales, que favorezcan el desarrollo de varios tumores en un mismo paciente.

En nuestra serie la mayoría de los pacientes que desarrollaron el carcinoma de tiroides tras otro tumor no habían recibido radioterapia externa como tratamiento de este último, y uno de los pacientes que desarrolló un segundo tumor tras el tiroideo no había recibido radioyodo.

Al estudiar la posible influencia del genotipo de *FOXE* en los 15 pacientes en que se realizó el estudio genético y presentaban otros tumores previos o posteriores al tiroideo no se observaron diferencias en la distribución alélica respecto a la encontrada en los casos que solo presentaron el tumor tiroideo.

Pese a la indudable ventaja que supone la ablación de restos tiroideos para el seguimiento a largo plazo de estos pacientes y aunque el papel de la administración de ¹³¹I en la aparición de otras neoplasias no esté del todo claro, a la vista de estos datos parece recomendable evitar su uso en los casos considerados de muy bajo riesgo dado que no hay evidencia clara de su utilidad^{266,271,272}, así como emplear dosis menores cuando se indique su administración^{6,7,136}. El hecho de que la mayoría de las recidivas tumorales se produzcan a nivel local permite su rápida detección por ecografía cervical sin tener que recurrir al rastreo con ¹³¹I, y los resultados de su tratamiento suelen ser satisfactorios.

Por otra parte, se ha observado²⁷³ que tras la tiroidectomía total en casos de bajo riesgo los niveles de tiroglobulina medidos mediante determinación ultrasensible alcanzan valores indetectables en un 95 % de los casos que no han recibido dosis de ¹³¹I,

por lo que la ausencia de tratamiento ablativo no invalida la utilidad de la determinación de tiroglobulina en el seguimiento de estos pacientes. Incluso, en un reciente estudio²⁷⁴ se evalúa la posibilidad de realizar el seguimiento mediante determinación ultrasensible de tiroglobulina sin necesidad de suspender el tratamiento supresor con L-T₄ en pacientes no tratados con ¹³¹I que presentan AC anti-TG negativos, ya que tras dos años de seguimiento la única recidiva observada ocurrió en una paciente con niveles de tiroglobulina claramente detectables, mientras que otros dos presentaban niveles por encima de 2 µg / l pero sin datos de recidiva en las pruebas de imagen.

Otro punto de discrepancia, común a un 45 % de los centros españoles²⁵², de nuestra práctica habitual con las recomendaciones actuales es la realización del rastreo corporal previo a la primera dosis terapéutica de ¹³¹I. Aunque al realizarse 3 - 5 días antes de la dosis terapéutica se minimiza el riesgo de "*stunning*" del tumor, en los últimos años se está haciendo el rastreo con la dosis ablativa dada la escasa utilidad clínica del rastreo previo ya que en nuestra serie solo fue negativo en 14 casos, 10 de los cuales recibieron la dosis correspondiente de ¹³¹I a pesar de este resultado.

La principal justificación para realizar este rastreo previo sería la posibilidad de detectar precozmente metástasis locales o a distancia no conocidas, que modificarían el estadiaje inicial y podrían hacer necesaria una reintervención o el tratamiento con corticoides previo a la dosis terapéutica de radioyodo, o la administración de dosis más elevadas del mismo en caso de metástasis a distancia no operables²⁷⁵. Sin embargo, la mayor captación por los restos existentes en el lecho tiroideo puede hacer que estas metástasis pasen desapercibidas; así en nuestra serie solo se observaron 4 casos de metástasis en el rastreo previo a la dosis ablativa.

Ante la escasa información que aporta, sobre todo si la cirugía se ha realizado adecuadamente, y para evitar molestias adicionales a los pacientes y un consumo de recursos sanitarios con dudosa utilidad, parece razonable no realizar de rutina este rastreo previo y restringir su indicación a casos seleccionados²⁷⁶.

El principal punto débil de este estudio radica en el elevado porcentaje de pacientes excluidos (36,7 % de la muestra inicial), principalmente por no disponer de los datos necesarios para su correcto estadiaje, así como la proporción de casos perdidos a lo largo del seguimiento que supone casi el 10 % de los incluidos.

Pese a ello se trata de la cohorte de pacientes con carcinomas diferenciados de tiroides más amplia comunicada en España y, tras la serie conjunta de dos hospitales de Barcelona publicada por Reverter et al.¹⁹, la de mayor tiempo de seguimiento.

La edad media de los pacientes es similar a las descritas en otras series de nuestro país^{1,3,18,19,27,171,256,277,278}, así como su distribución por sexos salvo en la de Donnay et al.¹⁸ en que la relación mujeres : varones es de 1,11 : 1. Estos datos coinciden también con las principales cohortes internacionales^{4,9,23,24,258,259,264}.

La frecuencia de los distintos tipos histológicos también es similar, así como el aumento progresivo de la frecuencia de carcinomas papilares a expensas de los otros tipos, que ha pasado del 71 % en la década 1972 - 1981 al 84 % entre 2002 - 2011, al igual que se ha descrito en otras series^{3,24,25}. Esta mayor incidencia de los carcinomas papilares no parece deberse solo a una mayor detección por la mejora de los medios diagnósticos, aunque en nuestra serie se observa una progresiva disminución del tamaño tumoral a lo largo del tiempo. Entre los factores que podrían justificar un aumento real en la incidencia de carcinomas papilares a lo largo de este tiempo se han postulado el incremento del consumo de yodo en la población general y una mayor frecuencia de la mutación BRAF^{V600E} en los últimos años⁴⁷.

Aunque en el estudio múltiple solo mantuvieron su significación como variables independientes el tamaño del tumor, la edad al diagnóstico, la extensión extratiroidea del tumor primitivo, la presencia de metástasis y el nivel de tiroglobulina en la primera revisión tras la dosis ablativa; los factores predictores de peor evolución encontrados en el análisis univariante (edad, tamaño del tumor primitivo, tipo histológico, presencia de adenopatías o de metástasis a distancia) son similares a los reseñados en la mayoría de las series, incluyendo las que sirvieron para el desarrollo de los distintos sistemas de estadiaje.

La existencia de múltiples focos tumorales en el seno de la glándula, que algunos autores consideran también como factor de peor pronóstico^{166,170,279,280}, en nuestra serie no ha presentado asociación con la mortalidad o el riesgo de recidiva.

Algunos autores incluyen como factor de riesgo el sexo masculino^{161,162,169,278,280-282}, pero la mayoría no encuentran una peor evolución de los varones. En nuestra serie las diferencias de mortalidad específicas por el tumor en ambos sexos no alcanzan significación estadística. Una probable explicación a este mayor riesgo aparente de los varones en esos estudios sería que también presenten con más frecuencia otros factores de mal pronóstico (mayor tamaño tumoral y presencia de adenopatías o metástasis en el momento del diagnóstico) como ocurre en nuestra cohorte. Esto podría deberse a una mayor agresividad de los tumores en el sexo masculino, o bien a un diagnóstico más tardío no justificado por causas médicas.

Otra variable que en nuestra serie se ha asociado con peor pronóstico es el nivel de tiroglobulina, tanto en la primera revisión tras la intervención como en el siguiente control tras estímulo con TSH endógena o exógena. Esta asociación se ha comprobado en pacientes de alto riesgo²⁸³ con niveles a partir de 50 µg / l en la primera determinación comparados con los que presentaron valores menores de 2 µg / l, y en otra serie de 420 pacientes con distintos riesgos²⁸⁴ a partir de 10 µg / l.

Molinaro et al.²⁸⁵ encontraron que niveles de tiroglobulina estimulada menores de 5,4 (g / l en el primer control tras el tratamiento ablativo se asocian con una alta probabilidad de remisión completa sin necesidad de tratamientos adicionales. De forma similar, Piccardo et al.¹⁹⁸ proponen que la presencia de niveles de tiroglobulina en el momento del tratamiento ablativo menores de 10 µg / l tiene valor predictivo negativo de recidiva suficiente para permitir no realizar determinaciones de tiroglobulina estimulada mientras sus niveles se mantengan indetectables en tratamiento supresor, evitando así el coste de la administración de TSHrh o en su caso las molestias causadas al paciente por la suspensión del tratamiento con L-T4.

Familiar et al.²⁷⁸ encuentran como punto de corte en el primer control tras el tratamiento ablativo un nivel de 10 µg / l, con un valor predictivo positivo en cuanto a muerte o persistencia del tumor del 100 % y un valor predictivo negativo del 91,5 %.

También se ha observado que el riesgo de recidiva en los pacientes con niveles menores de 1 tras la cirugía es mínimo en ausencia de AC antiTG y de imágenes ecográficas sospechosas²⁸⁶, por lo que no precisarían tratamiento con ¹³¹I.

La guía clínica de la ATA⁸ recomienda la realización de rastreo corporal si la primera determinación de tiroglobulina, con TSH suprimida o no, es mayor de 2 µg / l, y de otras pruebas de imagen si es mayor de 5 y el rastreo es negativo. En un reciente estudio²⁸⁷ se comprobó que un 54 % de los pacientes con niveles de tiroglobulina no estimulada iniciales entre 1 y 5 µg / l presentaban una disminución espontánea hasta valores menores de 1 µg / l sin necesidad de tratamiento adicional, aunque podían llegar a tardar hasta 4 años en hacerlo.

Aunque inicialmente se consideraba como punto de corte para considerar a los pacientes en remisión un nivel de tiroglobulina estimulada menor de 2 µg / l²⁸⁸, la disponibilidad de métodos de determinación de tiroglobulina ultrasensibles ha reducido este nivel a 1 µg / l⁹⁵ y ha llevado a la introducción del término "remisión bioquímica" para aquellos pacientes que presentan niveles indetectables con estos métodos, en contraposición a "remisión clínica" que se aplica a los pacientes sin datos clínicos ni radiológicos de recidiva pero con tiroglobulina entre 1 - 2 µg / l. Por el momento no está clara la implicación clínica que puede tener esta diferenciación, pero en nuestro estudio se ha aplicado el criterio bioquímico más estricto para considerar remisión completa.

La persistencia de niveles positivos de AC anti-TG se ha asociado con un mayor riesgo de recidiva tumoral^{181,192} e incluso se ha propuesto como un marcador de persistencia de tejido tiroideo alternativo a la tiroglobulina^{183,194}. En el estudio de Soylyuk et al.¹⁸¹ los factores predictores de recurrencia fueron el tamaño del tumor primitivo, el nivel de tiroglobulina estimulada en el primer control post-ablación y la

presencia de AC anti-TG en ese control, ya que los pacientes con AC positivos presentaron una tasa de recidiva del 26 % frente al 1,5 % de los negativos; sin embargo la proporción de pacientes con AC positivos en esta serie fue muy baja (19 / 469) y en 3 de los 5 pacientes con AC iniciales positivos que recidivaron, estos se habían negativizado en el momento de detectarse la recidiva.

En nuestro estudio solo se ha observado asociación entre su positividad y la mortalidad global, pero no con la mortalidad específica por el tumor o con su persistencia / recidiva. El título de AC anti-TG tiende a disminuir progresivamente en ausencia de tejido tiroideo pero lo hace muy lentamente, de forma que llega a la mitad al cabo de 3 años del tratamiento inicial¹⁹³ y persisten niveles detectables en un cierto porcentaje de pacientes incluso al cabo de 18 años, sin que la existencia previa de una patología tiroidea autoinmune parezca influir en esta evolución. Por tanto, se debe evaluar con cautela la persistencia de estos anticuerpos y actuar en función de su evolución a lo largo del tiempo, ya que se ha observado¹⁹⁶ una evolución significativamente mejor en los pacientes que presentaban disminución de los títulos de anticuerpos a los 5 años mayor del 50 % respecto al inicial frente a aquellos en los que esta disminución era menor del 50 % o aumentaban.

La mortalidad específica por el tumor en nuestra serie fue del 3,2 %. Comparada con otras publicadas en nuestro país es similar a la de Familiar et al.²⁷⁸ (3,2 %) y Alcázar et al.²⁷⁷ (3,9 %, aunque incluye todos los tipos de carcinoma tiroideo), mayor que las notificadas por Donnay et al.¹⁸ (1,3 %, también incluye todos los tipos) o Reverter et al.¹⁹ (1,8 %), y menor que las encontradas por Sastre et al.²⁷ (4,9 %), Blanco et al.²⁵⁶ (7,9 % para todos los tipos) o Gómez Arnáiz et al.²⁵⁰ (15 %). Sin embargo, no es posible la comparación directa entre estas tasas brutas de mortalidad ya que, en un tumor como el carcinoma diferenciado de tiroides con una mortalidad muy baja y a muy largo plazo, para valorar posibles diferencias en su mortalidad hay que hacerlo en periodos de tiempo establecidos, preferiblemente de 10 años dada su lenta evolución y posibilidad de recidiva muy tardía, analizando la supervivencia según las curvas de Kaplan-Meyer.

Este dato solo se muestra en el estudio de Gómez Arnáiz hasta 18 años, pero no para la mortalidad total sino para comparar el modelo que proponen con los distintos

sistemas de estadiaje estudiados; en el de Donnay et al. hasta 12 años, en función del tipo histológico y el estadio TNM, y en el de Sastre et al. hasta 35 años, en función del estadio TNM. Al comparar nuestros datos con la evolución de estas series no existen diferencias significativas.

Entre las grandes series internacionales, la tasa bruta de mortalidad por el tumor tiroideo oscila entre el 1,3 % comunicado por Wong et al.⁹ y el 31 % a 20 años en la de Vorburger et al.¹¹³ Ambos resultados resultan sorprendentes, en la serie de Vorburger el porcentaje de carcinomas foliculares, incluyendo los de células de Hürthle, fue del 50 %, de los que un 75 % eran mayores de 4 cm., la media de edad al diagnóstico era algo mayor (54,2 años) y solo se practicó tiroidectomía total o casi total en el 38 % de los casos, pero estos datos no parecen justificar completamente su elevada mortalidad, de modo que Machens y Dralle²⁸⁹ critican este resultado aduciendo la probable existencia de un "sesgo de tiempo" al incluir pacientes diagnosticados y tratados en un momento en el que no existían los avances técnicos actuales, cuyo estadiaje y manejo probablemente fueron incorrectos en comparación con los diagnosticados más recientemente.

Resulta más difícil de explicar el excelente resultado de la serie de Wong, sobre todo teniendo en cuenta que las características de los pacientes son muy similares a los de la mayoría de las series publicadas y los pacientes se diagnosticaron en un intervalo incluso más amplio que la de Vorburger (1950 - 2011); sin embargo las curvas de Kaplan-Meier que aparecen en su publicación son prácticamente superponibles a las obtenidas en nuestro estudio, salvo en el estadio IV del sistema de Ohio y de la Clase Clínica que presentan una mortalidad algo menor. Aunque el porcentaje de pacientes incluidos en cada estadio del sistema TNM también resulta similar al de nuestra cohorte, el porcentaje de carcinomas papilares es mayor (93 % frente a solo 7 % de foliculares) y la media de tamaño del tumor es bastante menor (1,22 cm.), lo que hace sospechar que una importante proporción de los pacientes incluidos en su estudio corresponden en realidad a microcarcinomas papilares, cuyo excelente pronóstico mejoraría claramente la tasa de mortalidad debida al tumor.

Otro reciente estudio con una mortalidad muy elevada (14 % a 5 años) es el de Amphlett et al.²⁸², pero incluye todos los tipos de carcinomas tiroideos y la edad de los pacientes al diagnóstico es mayor.

Sin embargo, en la mayoría de las grandes series internacionales la tasa de mortalidad presenta unos valores similares a los de nuestro estudio^{23,24,264}. La mortalidad por el tumor en función del riesgo previsto por el AMES original es mucho menor que la referida en el artículo original¹⁶², incluso comparada con el grupo de comprobación en el que sus resultados fueron mejores, probablemente porque se trata de una serie muy antigua; sin embargo, la tasa de recidiva en el grupo catalogado como de bajo riesgo fue significativamente mayor (12,3 % frente al 4,2 de la Lahey Clinic Foundation).

La principal utilidad clínica de los sistemas de estadiaje en cualquier tumor es la detección precoz de los pacientes con peor pronóstico para intensificar su tratamiento y seguimiento, y en el caso particular del carcinoma diferenciado de tiroides, por sus características peculiares, debe reconocer también los pacientes con buen pronóstico para evitar su sobretratamiento. Otros beneficios de estos sistemas^{9,170} son facilitar la comunicación entre distintos médicos o centros usando descriptores comunes, y permitir una adecuada estratificación para el diseño y análisis de estudios basados en estos pacientes.

Salvo el sistema TNM que es la adaptación al tiroides de un sistema inicialmente diseñado para otros tumores, el resto de sistemas de estadiaje se han desarrollado a partir de series históricas de pacientes, habitualmente de un solo centro, por lo que es preciso validarlos en otras poblaciones antes de poder generalizar su uso.

Ante la existencia de varios sistemas de estadiaje, se han realizado varias comparaciones entre ellos en otras series de pacientes. En general la adecuación de todos estos sistemas a otras poblaciones es bastante buena, pero con resultados muy variables. Así en los primeros estudios comparativos D'Avanzo et al.²⁹⁰ en una cohorte de pacientes con carcinoma folicular encuentran como mejor sistema el MACIS a pesar de haberse desarrollado en una serie de carcinomas solo papilares; mientras que Brierley et al.²⁹¹ encuentran buena correlación con todos los sistemas estudiados y establecen este orden de preferencia: TNM-Ohio-EORTC-Clase Clínica-AGES-MACIS-AMES.

Posteriormente, Passler et al.²⁹² encuentran el mejor valor predictivo para los carcinomas papilares con el MACIS y para los foliculares con EORTC y TNM en una población austriaca; Lang et al.²⁹³ también encuentran el MACIS como más adecuado para los carcinomas papilares en una población china, aunque curiosamente este mismo autor publicó cuatro meses después en la misma revista²⁹⁴ otra comparativa en la que se incluyeron, además de los previamente estudiados, pacientes similares procedentes de otro centro, y recomienda el uso del TNM a pesar de que sigue encontrando como mejor predictor el MACIS; probablemente debido a que en otro estudio realizado en carcinomas foliculares publicado casi simultáneamente en otra revista²⁹⁵ encontró mejor asociación con el TNM. Voutilainen et al.²⁹⁶ en una población finlandesa con carcinomas papilares encuentran mejor valor predictivo con el TNM que con AMES y MACIS, atribuyéndolo a que el TNM incluye como variable pronóstica la presencia de adenopatías, a diferencia de los otros dos sistemas. Verburg et al.²⁹⁷ estudiaron varios sistemas en una población alemana con carcinomas papilares y foliculares, encontrando también el mejor valor predictivo con el TNM.

Recientemente se ha publicado un nuevo sistema de estadiaje, el CSMC (Cedars-Sinai Medical Center)⁹, que al compararse con los sistemas previos no encuentra ninguno que sea claramente superior a los demás. En todos estos análisis se ha empleado el porcentaje de varianza explicada para la evaluación cada sistema en las distintas poblaciones estudiadas.

Hay muy pocos estudios que comparen la utilidad de distintos sistemas de estadiaje en la población española. El primero fue el de Gómez Arnaiz et al.²⁵⁰ que encontraron como variables independientes predictoras de mal pronóstico el tamaño del tumor mayor de 6 cm., la edad mayor de 60 años y la presencia de metástasis, de modo que la supervivencia a 17,7 años de los pacientes que no presentaban ninguno de estos factores fue del 97 %; pero cuando aplicaron a la población estudiada los sistemas TNM, EORTC, AGES, AMES y Clase Clínica solo encontraron diferencias significativas en cuanto a la evolución al agrupar los estadios intermedios de cada sistema al de peor pronóstico en el caso del EORTC o al de mejor en el TNM y Clase Clínica, concluyendo que para la práctica clínica es más útil catalogar a los pacientes como de bajo o alto riesgo.

Recientemente, Donnay et al.¹⁸ refieren que el mejor modelo predictor de recidiva es el TNM pero el mejor predictor de fallecimiento por el tumor o persistencia del mismo es la clasificación de la ETA⁹⁵ en grupos de muy bajo, bajo y alto riesgo para decidir la indicación de tratamiento ablativo con ¹³¹I. En su publicación no se hace referencia al empleo de otros sistemas de estadiaje.

Herranz et al.¹ presentan la distribución de su cohorte en los distintos estadios de los sistemas TNM, GAMES y MACIS, y la mortalidad según estos dos últimos, pero no realizan ninguna comparación directa sobre su utilidad. En el resto de series españolas revisadas^{3,18,19,27,35,40,171} solo se hace referencia al TNM.

Por su sencillez y difusión, la recomendación de las principales guías clínicas^{8,95,97,207,298} sobre el manejo del carcinoma diferenciado de tiroides es usar el TNM como sistema de estadiaje. Aunque la estratificación del riesgo de los pacientes se hace en función de los resultados obtenidos en el tratamiento inicial, se ha recomendado realizar un reestadiaje a los 8 - 12 meses tras este tratamiento ya que algunos pacientes pasan a estadios de mayor o menor riesgo²⁹⁹, lo que permitiría individualizar su seguimiento.

En nuestra serie todos los sistemas de estadiaje han mostrado correlación tanto con la persistencia del tumor como con la mortalidad global y específica, pero esta correlación se debe principalmente a los estadios extremos, mientras que en los intermedios el poder de discriminación es menor.

Salvo en el sistema TNM, en el que la comparación se hizo con la distribución referida en otras series españolas, en nuestro grupo el porcentaje de pacientes en estadios más bajos es significativamente mayor que en las series en que se desarrollaron el resto de sistemas estudiados. Ello probablemente sea debido a que se trata de series más antiguas, en las que el diagnóstico fue más tardío cuando el tumor se encontraba ya en estadios más avanzados.

En nuestra serie hay más pacientes de los esperados en el estadio III de la Clase Clínica y del sistema de Ohio, probablemente debido a que se consideró como extensión extratiroidea todos los casos en los que el informe anatómo-patológico refiriese su existencia, independientemente de su tamaño y de que se hubiese extirpado por completo o no. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con invasión tanto micro como

macroscópica encontrado en nuestro estudio (16,6 %) fue menor que el de extensión microscópica comunicado por DeGroot et al.¹⁶⁵ (21,6 %), que incluyeron a la mayoría de estos pacientes (49/58) así como a bastantes (13/29) con extensión macroscópica dentro de las clases I y II.

Resulta sorprendente la diferencia entre el porcentaje de pacientes de nuestra serie incluidos en los estadios I y II del Ohio con respecto a la población en la que se desarrolló¹⁶⁹, sobre todo por la escasa diferencia en la media de tamaño del tumor (2,5 cm. en Ohio y 2,26 en la nuestra, con un rango de tamaños también similar). La explicación más probable es que, como la recogida de los datos en el estudio de Mazzaferri y Jhiang comenzó en 1962, en los primeros años el diagnóstico se basó en la clínica y muchos de esos tumores probablemente medían alrededor de 2 cm.

Como cabía esperar, para la mortalidad global los mejores sistemas predictivos han sido el AMES en su forma original, y sobre todo el EORTC al tener la edad al diagnóstico un mayor peso específico para el estadiaje que en el resto de sistemas. En nuestra serie las diferencias entre todos los estadios del EORTC fueron muy significativas salvo entre el IV y el V, ya que este último solo incluyó a 3 pacientes. El sistema español también mostró diferencias significativas entre sus tres categorías de riesgo; mientras que en el resto los resultados fueron más irregulares, con escasas diferencias entre los estadios intermedios que, en general, se aproximan al estadio I de cada sistema, al menos en los primeros 30 años, salvo en el caso del MACIS que se aproximan más al estadio IV.

En cuanto a la mortalidad específica por el tumor, el mejor sistema de estadiaje para nuestra serie ha sido el NTCTCS, con una proporción de varianza explicada (PVE) del 74,7 %, seguido por el TNM con un 68,3 % y el resto de sistemas también por encima del 60 % salvo el español (55,2 %) y la Clase Clínica (47,1 %). La PVE se ha calculado con el método de Royston y Sauerbrei²⁴⁹ a diferencia de los demás estudios comparativos que emplearon el de Schemper³⁰⁰, ya que con este último los resultados, aunque similares, son mucho más bajos porque dependen del número total de eventos que en nuestro caso es muy bajo.

Aunque porcentualmente parecería que el NTCTCS es también el mejor sistema para predecir el riesgo de persistencia o recidiva, el bajo número de casos en el estadio más alto de todos los sistemas y la pérdida de un número importante de pacientes a lo largo del estudio hacen que no sea posible extraer conclusiones con respecto al sistema más útil para predecir la persistencia del tumor.

En el TNM la mayor proporción de pacientes que no alcanzan la remisión completa en el estadio II respecto al III probablemente refleja el hecho de que el estadio II engloba dos tipos de pacientes muy diferenciados: por una parte los mayores de 45 años con tumores de riesgo bajo - moderado (entre 2 y 4 cm., sin adenopatías ni metástasis), y por otra los pacientes más jóvenes con metástasis a distancia. Aunque la presencia de metástasis en los pacientes más jóvenes no parece afectar a la mortalidad por el tumor en nuestra serie, lo que indica un muy buen valor predictivo en este aspecto, sí aumenta claramente el riesgo de persistencia o recidiva tumoral. Además se ha considerado cualquier tipo de extensión extratiroidea como T3 (o 4 en su caso), que en muchos casos estarían en remisión tras la cirugía y el tratamiento con ¹³¹I.

El escaso número de acontecimientos negativos (fallecimientos o recidivas) ha imposibilitado también el desarrollo de un nuevo sistema de estadiaje basado en esta cohorte de pacientes.

Un problema inherente a todos los sistemas de estadiaje radica en que gran parte de las variables que precisan depende del estudio anatómo-patológico de la pieza quirúrgica, por lo que no sirven para decidir la extensión de la cirugía inicial con antelación. En los últimos años se han realizado grandes avances en el estudio de las mutaciones genéticas asociadas con el desarrollo o agresividad de los carcinomas tiroideos, sobre todo aquellas relacionadas con la vía metabólica de las MAP-quinasas.

Por una parte, este conocimiento ha servido para desarrollar nuevos tratamientos médicos para los casos de evolución desfavorable con el tratamiento convencional. Por otro, la posibilidad de detectar estas mutaciones en las muestras citológicas obtenidas por PAAF permitiría el diagnóstico precoz y un tratamiento más agresivo de los

tumores de peor pronóstico, pero las últimas guías clínicas^{8,102} dejan en el aire la recomendación al respecto y por el momento limitan su posible utilidad al diagnóstico de citologías indeterminadas. Sin embargo, se ha publicado un modelo matemático³⁰¹ que demostraría la utilidad del estudio de las mutaciones asociadas con mayor agresividad (BRAF, RAS, RET/PTC y PAX8/PPAR γ) en el material obtenido de las PAAF con resultado indeterminado (clases III y IV de la clasificación de Bethesda), permitiendo incluso un ahorro económico al seleccionar más adecuadamente la indicación quirúrgica.

Otra aproximación para conseguir datos de valor pronóstico previos al tratamiento quirúrgico sería el estudio de mutaciones germinales asociadas a una mayor frecuencia o agresividad de estos tumores en células no tiroideas. El carcinoma diferenciado de tiroides presenta una importante agregación familiar y alrededor del 5 % de los pacientes presentan algún otro familiar directo afectado^{16,71,302,303}, por lo que cabe sospechar que existe una predisposición genética a este tipo de tumores.

Para considerar como familiar un caso de carcinoma diferenciado de tiroides debe presentar al menos otros dos familiares afectados³⁰⁴, ya que si solo es uno puede suponer coincidencia de casos esporádicos. Existen dos tipos de carcinomas familiares, uno corresponde a síndromes genéticos en los que predominan otros tumores no tiroideos como la poliposis familiar adenomatosa, el síndrome de Cowden, el complejo de Carney tipo 1 o el síndrome de MEN-2A, cuya base genética es conocida. El otro corresponde a los casos en los que el único tumor, o al menos el predominante, es el tiroideo.

Se ha descrito que estos carcinomas familiares suelen ser papilares, de menor tamaño que los esporádicos, más frecuentes en mujeres, aparecen más precozmente y tienen mayor riesgo de ser multifocales y presentar afectación ganglionar en el momento del diagnóstico, por lo que sería recomendable iniciar su estudio en familiares directos a partir de los 18 años³⁰³. Park et al.³⁰⁵ encuentran una prevalencia mayor de carcinomas no medulares familiares (9,6 %) y una mayor agresividad de estos tumores

en la segunda generación, con más frecuencia de extensión extratiroidea y recidiva, y menor tiempo hasta la aparición de la recidiva que en la primera generación. Mazeh et al.³⁰⁶ estudian también casos que no cumplían criterios diagnósticos de carcinoma familiar por presentar solo otro familiar afecto, y encuentran características similares a los familiares propiamente dichos.

En nuestra serie se han encontrado dos casos asociados a otros síndromes genéticos, uno a poliposis cólica familiar y otro a síndrome de Cowden; y 15 pacientes (13 mujeres) con antecedentes familiares de carcinoma diferenciado de tiroides, dos de los cuales cumplen el criterio de carcinoma familiar. Salvo una mayor frecuencia de casos multifocales, no se ha detectado en nuestra serie ningún otro factor asociado con una mayor agresividad de estos tumores.

En la búsqueda de estos factores genéticos la asociación más clara encontrada hasta el momento en humanos es con el gen *FOXE1*, principalmente con la variante rs1867277^{15,307}, cuya sobreexpresión y traslocación al citoplasma se ha observado en las células próximas al borde tumoral tanto en microcarcinomas como en tumores de mayor tamaño, lo que sugiere que ejerce una función facilitadora de su desarrollo desde fases muy precoces³⁰⁸.

En los últimos años se han descrito otras alteraciones asociadas a una mayor frecuencia de carcinomas tiroideos³⁰⁹, así He et al.³¹⁰ encontraron otro locus de susceptibilidad en el cromosoma 8 (8q24) donde se localiza el gen de la tiroglobulina, en 26 familias que asociaban carcinomas papilares de tiroides, melanomas y otras patologías tiroideas benignas; Jazdzewski et al.³¹¹ encontraron otro polimorfismo de localización 5q33 que codifica un micro-RNA encargado de la regulación genética; Penna-Martínez et al. encontraron polimorfismos en el receptor de la vitamina D³¹² y en enzimas que participan en su metabolismo³¹³ más frecuentes en pacientes con carcinomas tiroideos; Xu et al.³¹⁴ en el gen de la ataxia-telangiectasia, Chiang et al.³¹⁵ y Ho et al.³¹⁶ en el gen XRCC1 (19q13), Dardano et al.³¹⁷ en el receptor purinérgico P2X₇, Baida et al.³¹⁸ en un área de genes no conocidos en la región 1p12-13, y Landa et al.³¹⁹ en el inhibidor del ciclo celular p27^{Kip1}, estos dos últimos en poblaciones españolas.

La prevalencia de la variante rs1867277 (alelo A) del gen *FOXE1* en la población general española es de casi el 40 % mientras que en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides es del 48,4 %, y al añadir una cohorte italiana aumentó al 51,5 %¹⁵. En nuestra serie la frecuencia del alelo A es del 50 %, pero esta mayor frecuencia del alelo patológico no se correlaciona con ningún otro dato de mal pronóstico, como ocurrió en la serie de Bychkov et al³⁰⁸, que solo encontraron asociación de este polimorfismo con la multifocalidad del tumor.

No se ha encontrado ninguna explicación para la menor edad al diagnóstico en los pacientes heterocigotos de nuestra serie respecto a ambos homocigotos.

Ante la falta de asociación del genotipado de *FOXE1* con el resto de variables estudiadas, se ha desestimado su adición a los distintos sistemas de estadiaje ya que claramente no modificaría su capacidad predictora, con lo que los datos obtenidos en nuestra cohorte no confirman la hipótesis principal de este estudio.

Otra posible utilidad clínica del estudio genético de esta variante sería la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz en familiares de pacientes con el alelo de riesgo, a semejanza de lo que ocurre con el proto-oncogen *RET* en el síndrome MEN-2; pero los resultados obtenidos tampoco apoyarían esta indicación ante la relativamente elevada prevalencia de este alelo en la población general, la similar distribución de ambos alelos en los pacientes estudiados y la ausencia de datos de mayor gravedad en los portadores del alelo mutado. Para explorar esta posibilidad se precisa extender el estudio genético a series más amplias y con una mayor presencia de casos familiares.

VIII. CONCLUSIONES

IX. CONCLUSIONES

- Las características demográficas y clínicas de los pacientes son similares a las encontradas en otras cohortes españolas, así como en grandes series internacionales tanto procedentes de un solo centro como de registros multicéntricos.

- El tratamiento de todos los casos de carcinoma diferenciado de tiroides mediante tiroidectomía total o casi total sigue siendo de elección, pese a las recomendaciones de intervenciones más restrictivas de los últimos consensos internacionales al respecto. La lobectomía más istmectomía solo sería aceptable en pacientes de muy alto riesgo quirúrgico o en tumores no diagnosticados previamente y que en su estudio anatómo-patológico se detecte un carcinoma de muy bajo riesgo.

- Si la tiroidectomía total se realiza por cirujanos experimentados la tasa de complicaciones posquirúrgicas es aceptable, similar a las series que emplean técnicas más restrictivas en un importante porcentaje de casos. Las ventajas a la hora del seguimiento y la disminución del riesgo de recidiva tumoral y posiblemente de mortalidad compensan el dudoso aumento del riesgo de efectos secundarios.

- Se confirma la mínima utilidad clínica del rastreo previo a la dosis ablativa de ¹³¹I ya que en la mayoría de los casos solo muestra restos en el lecho tiroideo, por lo que se debe abandonar su uso rutinario y limitarlo a casos seleccionados.

- Aunque el papel causal del tratamiento ablativo con ^{131}I en el desarrollo de segundos tumores no está aclarado, parece recomendable restringir su uso a los tumores de riesgo moderado o alto, y a dosis menores de las empleadas en nuestra serie. Es preciso realizar un seguimiento más prolongado y que incluya un mayor número de pacientes no tratados con ^{131}I para poder evaluar correctamente la influencia de este tratamiento en el desarrollo posterior de otros tumores.

- Se observa una frecuencia de otros tumores malignos previos al desarrollo del tiroideo mayor que en la población general. Aunque no se puede descartar la influencia de un posible sesgo de estudio, el hecho de que las características de los tumores tiroideos de estos pacientes sean similares a las del grupo total indicaría que este aumento del riesgo es real. No se ha encontrado ningún dato que justifique esta asociación, por lo que es preciso continuar la búsqueda de los factores probablemente genéticos que facilitarían el desarrollo de distintos tumores en un mismo paciente.

- Los factores asociados a un mayor riesgo de mortalidad han sido la edad al diagnóstico, el tamaño del tumor primitivo, su extensión extratiroidea, y la presencia o desarrollo posterior de metástasis a distancia; todos ellos similares a los encontrados en las grandes series publicadas.

- Otro factor de mal pronóstico detectado en nuestro estudio y reseñado solo en un escaso número de publicaciones es la presencia de niveles de tiroglobulina superiores a $1\text{ }\mu\text{g / l}$ en la determinación practicada a los 6 - 12 meses del tratamiento ablativo con ^{131}I .

- De los sistemas de estadiaje estudiados, el que ha presentado una mejor capacidad predictiva ha sido el NTCTCS. Pese a ello, dado que el sistema TNM ha sido el segundo mejor en nuestra serie y es el más sencillo y difundido, está justificada su utilización para el estadiaje de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides también en nuestro medio.

- Con los datos obtenidos en nuestro estudio no ha sido posible desarrollar un sistema predictivo que mejorase los ya existentes. Pese al número de pacientes incluidos, el importante porcentaje de casos perdidos a lo largo del seguimiento y la baja tasa de acontecimientos adversos no permite calcular el peso específico de las variables asociadas a mortalidad o recidiva.

- El estudio de la variante rs1867277 del gen *FOXE1* ha mostrado una mayor frecuencia en el grupo de pacientes que en la población general, pero no se ha asociado con ninguna de las variables estudiadas al mantener en todas ellas una distribución alélica 1:1 con el gen no mutado. Por tanto, la presencia de esta variante no parece modificar la agresividad del tumor, y su determinación no modificaría la práctica clínica salvo que se comprobase su papel en la detección precoz de familiares con mayor riesgo de desarrollar el tumor. Es preciso un mayor número de pacientes estudiados y la inclusión de familiares a priori sanos para poder evaluar correctamente la utilidad de este estudio genético.

IX. BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Herránz González-Botas J, Vázquez Barro C, Martínez Vidal J. Grupos de riesgo en carcinomas diferenciados de tiroides. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011; 62 (1): 14 - 19
2. Lope Carvajal V, Pollán Santamaría M. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2005; 52 (Supl 1): 2 - 10
3. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantiñan B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19 (4): 333 - 340
4. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer.* 2009; 115(16): 3801 - 3807.
5. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35 (10): 1941 - 1959
6. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al., for the Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial.

- Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (18): 1663 - 1673
7. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012 (18); 366: 1674 - 1685
 8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1167 - 1214
 9. Wong R, Bresee C, Braunstein G. Comparison with published systems of a new staging system for papillary and follicular thyroid carcinomas. *Thyroid* 2013; 23 (5): 566 - 574
 10. Forkhead Box E1; FOXE1. Disponible en <http://www.omim.org/entry/602617> (accedido el 5 de agosto de 2013)
 11. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet.* 1998; 19 (4): 399 - 401
 12. Castanet M, Park SM, Smith A, et al. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Hum Mol Genet* 2002; 11 (17): 2051 - 2059
 13. Baris I, Arisoy AE, Smith A, et al. A novel missense mutation in human TTF-2 (FKHL15) gene associated with congenital hypothyroidism but not athyreosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (10): 4183 - 4187
 14. Bamforth JS, Hughes IA, Lazarus JH, Weaver CM, Harper PS. Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate. *J Med Genet* 1989; 26 (1): 49 - 51

15. Landa I, Ruiz-Llorente S, Montero-Conde C, et al. The variant rs1867277 in FOXE1 gene confers thyroid cancer susceptibility through the recruitment of USF1/USF2 transcription factors. PLoS Genet 2009; 5 (9): e1000637. doi:10.1371/journal.pgen.1000637
16. Bullock M, Duncan EL, O'Neill C, et al. Association of FOXE1 polyalanine repeat region with papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (9): E1814 - E1819
17. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editores. Williams Textbook of Endocrinology 11ed. Philadelphia: Saunders; 2008. pp. 411 - 442
18. Donnay Candil S, Gorgojo Martínez JJ, Requejo Salinas H, et al. Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides del área suroeste de Madrid. Factores pronósticos en el cáncer diferenciado de tiroides. Endocrinol Nutr 2013; 60 (2): 60 - 68
19. Reverter JL, Colomé E, Halperin I, et al. Estudio comparativo de las series históricas de carcinoma diferenciado de tiroides en dos centros hospitalarios de tercer nivel españoles en relación a series norteamericanas. Endocrinol Nutr 2010; 57 (8): 364 - 369
20. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 1985; 56 (3): 531 - 538
21. Martínez-Tello FJ, Martínez-Cabruja R, Fernández-Martín J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study

- from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993; 71 (12): 4022 - 4029
22. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002 http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2002/ (Accedido el 17 de marzo de 2013)
23. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295 (18): 2164 - 2167
24. Elisei R, Molinaro E, Agate L, et al. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (4):1516 - 1527
25. Morris LGT, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. *Am J Surg* 2010; 200 (4): 454 - 461
26. Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype - papillary, follicular, and anaplastic: A morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol* 2007; 18 (1): 1 - 7
27. Sastre Marcos J, Llamazares Iglesias O, Vicente Delgado A, et al. Carcinoma diferenciado de tiroides: supervivencia y factores relacionados. *Endocrinol Nutr* 2011; 58(4): 157 - 162
28. Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EPM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (1): 313 - 319

29. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: Results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int. J. Cancer* 2009; 125 (10): 2400–2405
30. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992; 359 (6390): 21-22.
31. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene* 2009; 27 (supl. 2): S9 – S18
32. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22 (6): 955-969
33. Grande E, Díez JJ, Zafón C, Capdevila J. Thyroid cancer: Molecular aspects and new therapeutic strategies. *J Thyres* 2012; 2012:847108. doi: 10.1155/2012/847108. Epub 2012 Jul 12
34. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: Genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63 (7): 1454 - 1457
35. Costa AM, Herrero A, Fresno MF, et al. BRAF mutation associated with other genetic events identifies a subset of aggressive papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68 (4): 618 - 634
36. Thomas GA, Bunnell H, Cook HA, et al. High prevalence of *RET/PTC* rearrangements in ukrainian and belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: A strong correlation between *RET/PTC3* and the solid-follicular variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (11): 4232 - 4238

37. Marotta V, Guerra A, Sapio MR, Vitale M. RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid diseases: a clinical standpoint. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 (4): 499 - 507
38. Andía Melero VM, Robledo Batanero M. Neoplasias endocrinas múltiples. En: Jara Albarrán A ed. *Endocrinología* 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010, pp. 843 - 849
39. Cohen Y, Xing M, Mambo E, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (8): 625 - 627
40. Cañadas Garre M, López de la Torre Casares M, Becerra Massare P, et al. Presencia de la mutación BRAF^{T1799A} en el tumor primario como indicador de riesgo, recidiva o persistencia de carcinoma papilar de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2011; 58 (4): 175 - 184
41. Vasko V, Hu S, Wu G, et al. High prevalence and possible de novo formation of BRAF mutation in metastasized papillary thyroid cancer in lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9): 5265 - 5269
42. Chakraborty A, Narkar A, Mukhopadhyaya R, Kane S, D'Cruz A, Rajan MGR. BRAF^{V600E} mutation in papillary thyroid carcinoma: significant association with node metastases and extra thyroidal invasion. *Endocr Pathol* 2012; 23 (2): 83 - 93.
43. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (11): 4085 - 4090
44. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas

- arising from papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88 (11): 5399 - 5404
45. Xing M. *BRAF* mutation in papillary thyroid cancer: Pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. Endocr Reviews 2007; 28 (7): 742 - 762
 46. Riesco-Eizaguirre G, Gutiérrez-Martínez P, García-Cabezas MA, M Nistal M, Santisteban P. The oncogene BRAF^{V600E} is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. Endoc Related Cancer 2006; 13 (1): 257 - 269
 47. Romei C, Fugazzola L, Puxeddu E, et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (9): E1758 - E1765
 48. Mathur A, Moses W, Rahbari R, Khanafshar E, Duh QY, Clark O, Kebebew E. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time. A single-institution study. Cancer 2011; 117 (19): 4390 - 4395
 49. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (12): 6373 - 6379
 50. Kebebew E, Weng J, Bauer J, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. Ann Surg 2007; 246 (3): 466 - 471
 51. Mian C, Barollo S, Pennelli G, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131I uptake. Clin Endocrinol (Oxf) 2008 ; 68 (1): 108 - 116
 52. Xing M. The T1799A *BRAF* mutation is not a germline mutation in familial nonmedullary thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63 (3): 263 - 266

53. Cradic KW, Milosevic D, Rosenberg AM, Erickson LA, McIver B, Grebe SKG. Mutant BRAF^{T1799A} can be detected in the blood of papillary thyroid carcinoma patients and correlates with disease status. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (12): 5001 - 5009
54. Pizzolanti G, Russo L, Richiusa P, et al. Fine-needle aspiration molecular analysis for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma through BRAF^{V600E} mutation and RET/PTC rearrangement. *Thyroid* 2007; 17 (11): 1109 - 1115
55. Zatelli MC, Trasforini G, Leoni S, et al. BRAF V600E mutation analysis increases diagnostic accuracy for papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsies. *Eur J Endocrinol* 2009; 161 (3): 467 - 473
56. Cañadas Garre M, Becerra Massare P, López de la Torre Casares M, et al. Reduction of false-negative papillary of BRAF^{T1799A} mutation on fine-needle aspiration biopsy specimens. A prospective study of 814 thyroid FNAB patient. *Ann Surg* 2012; 255 (5): 986 - 992
57. Marchetti I, Lessi F, Mazzanti CM, et al. A morpho-molecular diagnosis of papillary thyroid carcinoma: BRAF V600E detection as an important tool in preoperative evaluation of fine-needle aspirates. *Thyroid* 2009; 19 (8): 837 - 842
58. Lee ST, Kim SW, Ki CS, et al. Clinical implication of highly sensitive detection of the *BRAF* V600E mutation in fine-needle aspirations of thyroid nodules: A comparative analysis of three molecular assays in 4585 consecutive cases in a *BRAF* V600E mutation-prevalent area. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (7): 2299 - 2306
59. Joo JY, Park JY, Yoon YH, et al. Prediction of occult central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma by preoperative BRAF analysis using fine-needle

- aspiration biopsy: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (11): 3996 - 4003
60. Kleiman DA, Sporn MJ, Beninato T, et al. Preoperative BRAF(V600E) mutation screening is unlikely to alter initial surgical treatment of patients with indeterminate thyroid nodules: A prospective case series of 960 patients. *Cancer* 2013; 119 (8): 1495 - 1502
61. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of *ras* mutations. *Am J Clin Pathol* 2003; 120 (1): 71 - 77
62. Gómez Sáez JM. Diagnostic and prognostic markers in differentiated thyroid cancer. *Current Genomics* 2011; 12 (8): 597 - 608
63. Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, Lennard TW, Harris PE. Prevalence of Ras mutations in thyroid neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50 (4): 529 - 535
64. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, et al. *ras* mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (17): 3226 - 3235
65. Volante M, Rapa I, Gandhi M, et al. RAS mutations are the predominant molecular alteration in poorly differentiated thyroid carcinomas and bear prognostic impact. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (12): 4735 - 4741
66. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG, Leite V. Expression of PAX8-PPAR γ 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (8): 3947 - 3952

67. Führer D, Tannapfel A, Sabri O, Lamesch P, Paschke R. Two somatic TSH receptor mutations in a patient with toxic metastasising follicular thyroid carcinoma and non-functional lung metastases. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10 (4): 591 - 600
68. Camacho P, Gordon D, Chiefari E, et al. A Phe 486 thyrotropin receptor mutation in an autonomously functioning follicular carcinoma that was causing hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 10 (11): 1009 - 1012
69. Niepomniszcze H, Suárez H, Pitoia F, et al. Follicular carcinoma presenting as autonomous functioning thyroid nodule and containing an activating mutation of the *TSH Receptor* (T620I) and a mutation of the *Ki-RAS* (G12C) genes. *Thyroid* 2006; 16 (5): 497 - 503
70. Lado-Abeal J, Celestino R, Bravo SB, et al. Identification of a paired box gene 8–peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PAX8–PPAR γ) rearrangement mosaicism in a patient with an autonomous functioning follicular thyroid carcinoma bearing an activating mutation in the TSH receptor. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17 (3): 599 - 610
71. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (11): 5307 - 12
72. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and TSH concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2013; 23 (9): 1079 - 1086
73. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12(10): 889 - 896

74. Dorange A, Triau S, Mucci-Hennekinne S, et al. An elevated level of TSH might be predictive of differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol* 2011; 72 (6): 513 - 521
75. Gasparoni P, Rubello D, Persani L, Beck-Peccoz P. Unusual association between a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1998; 8 (2): 181 - 183
76. Nguyen HD, Galitz MS, Mai VQ, Clyde PW, Glister BC, Shakir MKM. Management of coexisting thyrotropin/growth-hormone-secreting pituitary adenoma and papillary thyroid carcinoma: A therapeutic challenge. *Thyroid* 2010; 20 (1): 99 - 103
77. Calle-Pascual AL, Yuste E, Martin P, et al. Association of a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a thyroid follicular carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1991; 14 (6): 499 - 502
78. Kishida M, Otsuka F, Kataoka H, et al. Hyperthyroidism in a patient with TSH-producing pituitary adenoma coexisting with thyroid papillary adenocarcinoma. *Endoc J* 2000; 47 (6): 731 - 738
79. Valdes Socin H, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003; 148 (4): 433 - 442
80. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler J, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res* 2008; 150 (1): 49 - 52
81. Kashima K, Yokohama S, Noguchi S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1998; 8 (3): 197 - 202

82. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg* 2007; 204 (5): 764 - 773
83. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (2): 474 - 482
84. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237 (3): 794 - 800
85. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24(1): 102 - 132
86. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al.; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 1): 1 - 43 [publicada también en *J Endocrinol Invest* 2010; 33 (5 Suppl): 1 - 50]
87. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (9): 3411 - 3417
88. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60 (1): 21 - 28

89. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 (6): 659 - 673
90. Dunki-Jacobs E, Grannan K, McDonough S, Engel AM. Clinically unsuspected papillary microcarcinomas of the thyroid: a common finding with favorable biology? *Am J Surg* 2012; 203 (2): 140 - 144
91. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. US-Elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18 (5): 523 - 531
92. Yip L, Stang MT, Carty SE. Thyroid carcinoma: The surgeon's perspective. *Radiol Clin North Am.* 2011; 49 (3): 463 - 471
93. Choi WH, Chung YA, Han EJ, Sohn HS, Lee SH. Clinical value of integrated [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-o-glucose positron emission tomography/computed tomography in the preoperative assessment of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2011; 30 (9): 1267 - 1273
94. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (1): 163 - 168
95. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (6): 787 - 803

96. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: A cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (6): 2173 - 2180
97. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v214 - v219
98. Hambleton C, Kandil E. Appropriate and accurate diagnosis of thyroid nodules: a review of thyroid fine-needle aspiration. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6 (6): 413 - 422
99. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132 (5): 658 - 665
100. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, Massoll NA. The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 2006; 16 (1): 55 - 60
101. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology. Current status. *CA Cancer J Clin* 2009; 59 (2): 99 - 110
102. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. for the National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 2.2013. NCCN.org
103. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36 (6): 425 - 437
104. Fadda G para la European Federation of Cytology Societies. EFCS; 2007-2009. SIAPEC consensus review. <http://www.efcs.eu/documents-mainmenu-32/published->

articles/27-terminology-and-reporting/130-thyroidconsensus?showall=1&limitstart=
(accedido el 5 de mayo de 2013)

105. Penín Álvarez M, San Miguel Fraile P, Seoane Cruz I, Cunqueiro Sarmiento R, Palmeiro Carballeira R, Luna Cano R. El lavado de la aguja aumenta la rentabilidad diagnóstica de la punción-aspiración con aguja fina de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2013; 60 (3): 115 - 118
106. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004; 14 (3): 207 - 215
107. García-Pascual L, Balsells M, Fabbi M, et al. Prognostic factors and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma with false negative or nondiagnostic FNAC before surgery. Comparison with a control group. *Endocrine* 2011; 40 (3): 423 - 43
108. Romitelli F, Di Stasio E, Santoro C, Iozzino M, Orsini A, Cesareo R. A comparative study of fine needle aspiration and fine needle non-aspiration biopsy on suspected thyroid nodules. *Endocr Pathol* 2009; 20 (2): 108 - 113
109. Samir AE, Vij A, Seale MK, et al. Ultrasound-guided percutaneous thyroid nodule core biopsy: Clinical utility in patients with prior nondiagnostic fine-needle aspirate. *Thyroid* 2012; 22 (5): 461 - 467
110. Na DG, Kim JH, Sung JY, et al. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2012; 22 (5): 468 - 475

111. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007; 246 (3): 375 - 381
112. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 (1): 81 - 89
113. Vorburger SA, Ubersax L, Schmid SW, Balli M, Candinas D, Seiler CA. Long-term follow-up after complete resection of well-differentiated cancer confined to the thyroid gland. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (10): 2862 - 2874
114. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg* 2011; 35 (1): 111 - 121
115. Byrd JK, Yawn RJ, Wilhoit CST, et al. Well differentiated thyroid carcinoma: Current treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13 (1): 47 - 57
116. Higgins TS, Gupta R, Ketcham AS, Sataloff RT, Wadsworth JT, Sinacori JT. Recurrent laryngeal nerve monitoring versus identification alone on post-thyroidectomy true vocal fold palsy: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2011 ; 121 (5): 1009 - 1017
117. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26 (1): 22 - 28
118. Patron V, Hitier M, Bedfert C, Le Clech G, Jégoux F. Occult lymph node metastases increase locoregional recurrence in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2012; 121 (5): 283 - 290

119. Reddy RM, MD, Grigsby PW, Moley JF, Hall BL. Lymph node metastases in differentiated thyroid cancer under 2 cm. *Surgery* 2006; 140 (6): 1050 - 1055
120. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1153 - 1158
121. Salter KD, Andersen PE, Cohen JI, et al. Central nodal metastases in papillary thyroid carcinoma based on tumor histologic type and focality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136 (7): 692 - 696
122. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144 (6): 1070 - 1078
123. Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19 (7): 683 – 689
124. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012; 22 (3): 237 – 244
125. Ito Y, Miyauchi A. Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: Indications, benefits, and risks. *World J Surg* 2007; 31 (5): 905 – 915
126. Middendorp M, Grünwald F. Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2010; 40 (2): 145 – 152

127. Roh JL, Park CI. Sentinel lymph node biopsy as guidance for central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2008; 113 (7): 1527 - 1531
128. González O, Zafón C, Roca I. Biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma papilar de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2013; 60 (3): 111 - 114
129. Roh JL, Koch WM. Role of sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10 (9): 1429 – 1437
130. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg* 2011; 98 (3): 334 - 344
131. Visser M, Jiwa M, Horstman A, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 122 (11): 2562 - 2567
132. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1995; 106: 151 - 68
133. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16 (12): 1229 - 1242
134. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67 (6): 839 - 844
135. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (3): 926 - 932

136. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2013; 169 (1): 23 - 29
137. Papaleontiou M, Banerjee M, Yang D, Sisson JC, Koenig RJ, Haymart MR. Factors that influence radioactive iodine use for thyroid cancer. *Thyroid* 2013; 23 (2): 219 - 224
138. Rosario PW, Furtado MS, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Value of diagnostic radioiodine whole-body scanning after initial therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate and high risk for recurrence. *Thyroid* 2012; 22 (11): 1165 - 1169
139. Besic N, Videgar-Kralj B, Frkovic-Grazio S, Movrin-Stanovnik T, Auersperg M. The role of radioactive iodine in the treatment of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13 (6): 577 - 584
140. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of ^{131}I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1: 28S - 37S
141. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003, 13 (3): 265 - 271
142. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93 (2): 504 - 515
143. Lang BHH, Wong KP. Risk factors for nonsynchronous second primary malignancy and related death in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (13): 3559 - 3565

144. Kim C, Bi X, Pan D, et al. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinomas. *Thyroid*. 2013; 23 (5): 575 - 582
145. Diessl S, Holzberger B, Mädert U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76 (4): 586 - 592
146. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345 (7): 512 - 516
147. Zafón C. Tratamiento supresor de la TSH en el cáncer diferenciado de tiroides. Un dogma en revisión. *Endocrinol Nutr* 2012; 59 (2): 125 - 130
148. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010; 20 (2): 135 - 146
149. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (10): 4576 - 4583
150. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74 (4): 1083 - 1091
151. Muresan MM, Olivier P, Leclère J, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15 (1): 37 - 49
152. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol* 2010; 22 (6): 464 - 468
153. Woyach JA, Shah MH. New therapeutic advances in the management of progressive thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16 (3): 715 - 731

154. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol* 2007; 8 (2): 148 - 156
155. Pacini F. Management of differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Ann Med*. 2012; 44 (7): 651 - 655
156. American Joint Commission on Cancer. Summary of changes. Understanding the changes from the sixth to the seventh edition of the AJCC Cancer Staging Manual. <http://www.cancerstaging.org/> (accedido el 27 de agosto de 2012)
157. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (6): 1471 - 1474
158. Shaha AR. TNM Classification of Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 2007; 31 (5): 879 - 887
159. Tran Cao HS, Johnston LE, Chang DC, Bouvet M. A critical analysis of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for differentiated thyroid carcinoma in young patients on the basis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. *Surgery* 2012; 152 (2): 145 - 151
160. Gómez Sáez JM. Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2010; 57 (8): 370 - 375
161. Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979; 15 (8): 1033 - 1041
162. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104 (6): 947 - 953

163. Cady B, Rossi R, Silverman M, Wool M. Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1985; 98 (6): 1171 - 1178
164. Pasieka JL, Zedenius J, Auer G, et al. Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer. *Surgery* 1992; 112 (6): 1154 - 1159
165. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71 (2): 414 - 424
166. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR. Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114 (6): 1050 - 1057
167. Shah JP. Re: extent of surgery affects papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2008; 247 (6): 1082 - 1083; réplica de los autores 1083 - 1084
168. Yu GP, Schantz SP. Re: extent of surgery affects papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2009; 249 (3): 549 - 550; réplica de los autores 550
169. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994; 97 (5): 418 - 428
170. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M et al. for the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment. *Cancer* 1998; 83 (5): 1012 - 1021

171. Ortiz Sebastián S, Rodríguez González JM, Parilla Paricio P, et al. Papillary thyroid carcinoma. Prognostic index for survival including the histological variety. Arch Surg 2000; 135 (3): 272 - 277
172. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. Cancer 2004; 100 (5): 950 - 957
173. Chrisoulidou A, Boudina M, Tzemailas A, et al. Histological subtype is the most important determinant of survival in metastatic papillary thyroid cancer. Thyroid Res 2011; 4 (1): 12
174. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. Head Neck 2011; 33 (7): 1052 - 1059
175. Lin JD, Hsueh C, Huang BY. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. Chang Gung Med J 2011; 34 (1): 23 - 34
176. Kuo EJ, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with extrathyroidal spread and lymph node metastases: a population-level analysis. Thyroid 2013; 23 (10): 1305 - 1311
177. Roman S, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2013; 25 (1): 33 - 38
178. Links TP, van Tol KM, Jager PL, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. Endocr Relat Cancer 2005; 12 (2): 273 - 280
179. Verburg FA, Mäder U, Tanase K, et al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor

- invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (1): 172 - 180
180. Nwatsock JF, Taïeb D, Zok FD, Mundler O. Late recurrences of thyroid carcinoma 24 years after a complete remission: When monitoring should be stopped? *World J Nucl Med* 2012; 11 (1): 42 - 43
 181. Soyuluk O, Boztepe H, Aral F, Alagol F, Özbey NC. Papillary thyroid carcinoma patients assessed to be at low or intermediary risk after primary treatment are at greater risk of long term recurrence if they are thyroglobulin antibody positive or do not have distinctly low thyroglobulin at initial assessment. *Thyroid* 2011; 21 (12): 1301 - 1308
 182. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 1999; 9 (5): 435 - 441
 183. Spencer CA. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (12): 3615 - 3627
 184. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (2): 489 - 499
 185. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (3): 809 - 814

186. Fiore E, Rago T, Latrofa F, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 (4): 429 - 437
187. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321 (1): 94 - 102
188. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357 (9255): 539 - 545
189. Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK. Autoimmunity in differentiated thyroid cancer: significance and related clinical problems. *Hormones (Athens)* 2010; 9 (2): 109 - 117
190. Rhoden KJ, Unger K, Salvatore G, et al. RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (6): 2414 - 2423
191. Kang DY, Kim KH, Kim JM, et al. High prevalence of RET, RAS, and ERK expression in Hashimoto's thyroiditis and in papillary thyroid carcinoma in the Korean population. *Thyroid* 2007; 17 (11): 1031 - 1038
192. Pedrazzini L, Baroli A, Lomuscio G, Marzoli L. Prevalence, clinical significance and prognostic value of anti-thyroglobulin antibodies in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study. *Minerva Endocrinol* 2009; 34 (3): 195 - 203
193. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 2003; 139 (5 Pt 1): 346 - 351

194. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (12): 4683 - 4689
195. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005; 153 (1): 49 - 55
196. Tsushima Y, Miyauchi A, Ito Y, et al. Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre- and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. *Endocr J* 2013 60 (7): 871 - 876
197. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (1): 76 - 81
198. Piccardo A, Arecco F, Morbelli S, et al. Low thyroglobulin concentrations after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on levo-thyroxine suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2010; 33 (2): 83 - 87
199. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (5): 539 - 548

200. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, et al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007; 157 (1): 101 - 107
201. Moon JH, Kim YI, Lim JA, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: Large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (3): 1061 - 1068
202. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9): 5047 - 5057
203. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1310 - 1316
204. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (2): 498 - 505
205. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, ¹³¹I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (1): 60 - 63

206. Durante C, Filetti S. Management of papillary thyroid cancer patients in absence of postoperative radioiodine remnant ablation: tailoring follow-up by neck sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 3059 - 3061
207. Sánchez Franco F. Directrices para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2005; 52 (Supl 1): 23 - 31
208. Bogsrud TV, Hay ID, Karantanis D, et al. Prognostic value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with differentiated thyroid carcinoma and circulating antithyroglobulin autoantibodies. *Nucl Med Commun* 2011; 32 (4): 245 - 251
209. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89 (1): 91 - 95
210. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (7): 2610 - 2615
211. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91 (8): 2892 - 2899
212. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2012; 166 (1): 5 - 11
213. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013; 381 (9871): 1058 - 1069

214. Driedger AA, Quirk S, McDonald TJ, et al. A pragmatic protocol for I-131 rhTSH-stimulated ablation therapy in patients with renal failure. Clin Nucl Med 2006; 31 (8): 454 - 457
215. Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Aiken M, Burman K, Wartofsky L. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16 (10): 1019 - 1023
216. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. J Nucl Med 2006; 47 (10): 1587 - 1591
217. Pötzi C, Moameni A, Karanikas G, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65 (4): 519 - 523
218. Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (11): 5148 - 5151
219. Vaiano A, Claudio Traino A, Boni G, et al. Comparison between remnant and red-marrow absorbed dose in thyroid cancer patients submitted to 131I ablative therapy after rh-TSH stimulation versus hypothyroidism induced by L-thyroxine withdrawal. Nucl Med Commun 2007; 28 (3): 215 - 223
220. Borget I, Remy H, Chevalier J, et al. Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation

- with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35 (8): 1457 - 1463
221. Risse JH, Grünwald F, Bender H, et al. Recombinant human thyrotropin in thyroid cancer and hypopituitarism due to sella metastasis. *Thyroid* 1999; 9 (12): 1253 - 1256
222. Haugen BR, Cooper DS, Emerson CH, et al. Expanding indications for recombinant human TSH in thyroid cancer. *Thyroid* 2008; 18 (7): 687 - 694
223. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, et al. Lithium as a potential adjuvant to ¹³¹I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (3): 912 - 916
224. Yamazaki CA, Padovani RP, Mello Biscolla RP, et al. Lithium as an adjuvant in the postoperative ablation of remnant tissue in low-risk thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012; 22 (10): 1002 - 1006
225. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64 (6): 617 - 624
226. Orita Y, Sugitani I, Matsuura M, et al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2010; 147 (3): 424 - 431
227. Rosário PWS, Barroso AL, Rezende LI, et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16 (7): 667 - 670
228. Besic N, Auersperg M, Dremelj M, Vidergar-Kralj B, Gazic B. Neoadjuvant chemotherapy in 16 patients with locally advanced papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013; 23 (2): 178 - 184

229. Santini F, Bottici V, Elisei R, et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (9): 4160 - 4165
230. Crouzeix G, Michels JJ, Sevin E, Aide N, Vaur D, Bardet S; for the French TUTHYREF network. Unusual short-term complete response to two regimens of cytotoxic chemotherapy in a patient with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (9): 3046 - 3050
231. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64 (19): 7099 - 7109
232. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JWA, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol* 2012; 167 (5): 643 - 650
233. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (10): 1675 - 1684
234. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (29): 4714 - 4719
235. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161 (6): 923 - 931

236. Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M. D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (6): 2588 - 2595
237. Brose MS. Phase 3 DECISION trial investigating the use of Nexavar® (sorafenib) demonstrated significant improvement in progression-free survival in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. 2013 meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Disponible en <http://www.cancernetwork.com/conference-reports/asco2013/content/article/10165/2146070> (accedido el 1 de julio de 2013)
238. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (9): 897 - 905
239. Kim DW, Jo YS, Jung HS, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (10): 4070 - 4076
240. Sherman SI. Chemotherapy for differentiated thyroid cancer. http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-for-differentiated-thyroid-cancer?detectedLanguage=es&source=search_result&translation=thyroid+chemotherapy&search=quimioterapia+tiroides&selectedTitle=1%7E150&provider=google#H4 (accedido el 30 de junio de 2013)
241. Cabanillas ME, Hu MI, Durand JB, Busaidy NL. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2011; 2011:985780. doi: 10.4061/2011/985780. Epub 2011 Oct 4

242. Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid* 2013; 23 (2): 151 - 159
243. Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 3087 - 3094
244. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007; 6 (7): 2012 - 2021
245. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010; 11 (10): 962 - 972
246. Schiff BA, McMurphy AB, Jasser SA, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in anaplastic thyroid cancer, and the EGFR inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (24): 8594 - 8602
247. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE. Prognostic impact of EGF-receptor in papillary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1993; 68 (4): 808 - 812
248. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 2008; 18 (3): 317 - 323
249. Royston P, Sauerbrei W. A new measure of prognostic separation in survival data. *Stat Med* 2004; 23 (5): 723 - 748

250. Gómez Arnaiz N, Gómez Sáez JM, Sahún de la Vega M, Abós R, Villabona Artero C, Soler Ramón J. Identificación y validación de factores pronósticos del cáncer diferenciado de tiroides. *Med Clin (Barc)*; 108 (2): 45 - 49
251. Galofré JC. Manejo del cáncer de tiroides en España. *Endocrinol Nutr* 2010; 57 (8): 347 - 349
252. Gómez Sáez JM, en nombre del grupo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología. ¿Está de acuerdo nuestra conducta ante el nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides con la guía norteamericana y el consenso europeo? *Endocrinol Nutr* 2010; 57 (8): 357 - 363
253. Haymart MR, Banerjee M, Yang D, et al. Variation in the management of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (5): 2001 - 2008
254. You YN, Wells SA. Role of surgeons in clinical trials for thyroid cancer. *World J Surg* 2007; 31 (5): 987 - 995
255. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (4): 1447 - 1463
256. Blanco Carrera C, Peláez Torres N, García-Díaz JD, Maqueda Villaizán E, Sanz JM, Álvarez Hernández J. Estudio epidemiológico y clinicopatológico del cáncer de tiroides en la zona este de Madrid. *Rev Clin Esp* 2005; 205 (7): 307 - 310
257. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998; 228 (3): 320 - 330
258. Watkinson JC. Fifteen years' experience in thyroid surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92 (7): 541 - 547

259. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000; 89 (1): 202 - 217
260. Bennet N. Low-dose radioiodine ablation for thyroid cancer. *Lancet Oncol* online 2012; DOI:10.1016/S1470- 2045(12)70219-X
261. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. ¹³¹I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (1): 28 - 38
262. Alexander EK, Larsen PR. Radioiodine for thyroid cancer--is less more?. *N Engl J Med* 2012; 366 (18): 1732 - 1733
263. Hackshaw A, Kadalayil L. Well-being after radiation therapy in thyroid cancer. *N Eng J Med* 2013; 368 (7): 685 - 686
264. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940- 1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26 (8): 879 - 885
265. Mazzaferri EL. Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7 (2): 265 - 271
266. Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (5): 1526 - 1535

267. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patientes. Br J Cancer 2003; 89 (9): 1638 - 1644
268. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 2007; 17 (12): 1277 - 1288
269. Sandeep TC, Strachan MWJ, Reynolds RM, et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: A multinational record linkage study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91 (5): 1819 - 1825
270. EUCAN. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=724>
(Accedido el 7 de septiembre de 2013)
271. Rosario PW, Borges MAR, Valadao MMA, et al. Is adjuvant therapy useful in patients with papillary carcinoma smaller than 2 cm? Thyroid 2007; 17 (12): 1225 - 1228
272. Ibrahimpasic T, Nixon IJ, Palmer FL, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer— is there a need for radioactive iodine therapy? Surgery 2012; 152 (6): 1096 - 1105
273. Durante C, Montesano T, Attard M, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (8): 2748 - 2753
274. Nascimento C, Borget I, Troalen F, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without RAI ablation. Eur J Endocrinol 2013 Aug 12. [Epub ahead of print]

275. Van Nostrand D, Aiken M, Atkins F, et al. The utility of radioiodine scans prior to 131-I ablation in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 (8): 849 - 855
276. Schlumberger MJ, Pacini F. The low utility of pretherapy scans in thyroid cancer patients. *Thyroid* 2009; 19 (8): 815 - 816
277. Alcázar V, Mondéjar BM, López del Val T, et al. Tasa de incidencia y características del cáncer de tiroides en un área de la zona sur de Madrid. *Endocrinol Nutr* 2000; 47 (7): 182 - 184
278. Familiar C, Moraga I, Antón T, et al. Factores relacionados con la persistencia de la enfermedad a los 5 años del diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides: estudio de 63 pacientes. *Endocrinol Nutr* 2009; 56 (7): 361 - 368
279. Konturek A, Barczyński M, Nowak W, Richter P. Prognostic factors in differentiated thyroid cancer--a 20-year surgical outcome study. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397 (5): 809 - 815
280. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2012; 167 (2): 267 - 275
281. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11 (3): 571 - 579
282. Amphlett B, Lawson Z, Abdulrahman GO Jr, et al. Recent trends in the incidence, geographical distribution, and survival from thyroid cancer in Wales, 1985-2010. *Thyroid* 2013 Jun 14. [Epub ahead of print]

283. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med* 2013; 38 (1): 18 - 24
284. Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G, et al. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2011; 34 (11): 855 - 860
285. Molinaro E, Giani C, Agate L, et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ¹³¹I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (7): 2693 - 2700
286. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid* 2012; 22 (11): 1140 - 1143
287. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22 (8): 778 - 783
288. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (4): 1433 - 1441

289. Machens A, Dralle H. Disease-free survival and time bias in long-term follow-up after complete resection of localized well-differentiated cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (2): 600
290. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid* 2004; 14 (6): 453 - 458
291. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. *Thyroid carcinoma as an example. Cancer* 1997; 79 (12): 2414 - 2423
292. Passler C, Prager G, Scheuba C, Kaserer K, Zettinig G, Niederle B. Application of staging systems for differentiated thyroid carcinoma in an endemic goiter region with iodine substitution. *Ann Surg.* 2003; 237 (2): 227 - 234
293. Lang BHH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg* 2007; 245 (3): 366 - 378
294. Lang BHH, Chow SM, Lo CY, Law SCK, Lam KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a study of 2 tertiary referral centers. *Ann Surg* 2007; 246 (1): 114 - 121
295. Lang BHH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for follicular thyroid carcinoma: application to 171 consecutive patients treated in a tertiary referral centre. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14 (1): 29 - 42
296. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH. AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23 (5b): 4283 - 4288

297. Verburg FA, Mäder U, Kruitwagen CL, Luster M, Reiners C. A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72 (6): 830 - 838
298. Perros P, Clarke SEM, Franklyn J, et al. for Thyroid Cancer Guidelines Update Group. Guidelines for the management of thyroid cancer. Second edition. http://www.british-thyroid-association.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf (accedido el 15 de mayo de 2013)
299. Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol 2011; 165 (3): 441 - 446
300. Schemper M. The relative importance of prognostic factors in studies of survival. Stat Med 1993; 12 (24): 2377 - 2382
301. Yip L, Farris C, Kabaker AS, et al. Cost impact of molecular testing for indeterminate thyroid nodule fine-needle aspiration biopsies. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (6): 1905 - 1912
302. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (10): 5747 - 5753
303. Hillenbrand A, Varhaug JE, Brauckhoff M, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma-clinical relevance and prognosis. A European multicenter study. ESES Vienna presentation. Langenbecks Arch Surg 2010; 395 (7): 851 - 858
304. Malchoff CD, Malchoff DM. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. Cancer Control 2006; 13 (2): 106 - 110

305. Park YJ, Ahn HY, Choi HS, Kim KW, Park do J, Cho BY. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid* 2012; 22 (4): 356 - 362
306. Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, Youngwirth L, Chen H, Sippel RS. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease. *Thyroid* 2012; 22 (1): 3 - 8
307. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, et al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nat Genet* 2009; 41 (4): 460 - 464
308. Bychkov A, Saenko V, Nakashima M, et al. Patterns of FOXE1 expression in papillary thyroid carcinoma by immunohistochemistry. *Thyroid* 2013; 23 (7): 817 - 828
309. Kouniavsky G, Zeiger MA. Thyroid tumorigenesis and molecular markers in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2010; 22 (1): 23 - 29
310. He H, Nagy R, Liyanarachchi S, et al. A susceptibility locus for papillary thyroid carcinoma on chromosome 8q24. *Cancer Res* 2009; 69 (2): 625 - 631
311. Jazdzewski K, Liyanarachchi S, Swierniak M, et al. Polymorphic mature microRNAs from passenger strand of pre-miR-146a contribute to thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (5): 1502 - 1505
312. Penna-Martinez M, Ramos-Lopez E, Stern J, et al. Vitamin D receptor polymorphisms in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19 (6): 623 - 628

313. Penna-Martinez M, Ramos-Lopez E, Stern J, et al. Impaired vitamin D activation and association with CYP24A1 haplotypes in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012; 22 (7): 709 - 716
314. Xu L, Morari EC, Wei Q, Sturgis EM, Ward LS. Functional variations in the ATM gene and susceptibility to differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (6): 1913 - 1921
315. Chiang FY, Wu CW, Hsiao PJ, et al. Association between polymorphisms in DNA base excision repair genes XRCC1, APE1, and ADPRT and differentiated thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (18): 5919 - 5924
316. Ho T, Li G, Lu J, Zhao C, Wei Q, Sturgis EM. Association of XRCC1 polymorphisms and risk of differentiated thyroid carcinoma: a case-control analysis. *Thyroid* 2009; 19 (2): 129 - 135
317. Dardano A, Falzoni S, Caraccio N, et al. 1513A>C polymorphism in the P2X7 receptor gene in patients with papillary thyroid cancer: correlation with histological variants and clinical parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (2): 695 - 698
318. Baida A, Akdi M, González-Flores E, Galofré P, Marcos R, Velázquez A. Strong association of chromosome 1p12 loci with thyroid cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (6): 1499 - 1504
319. Landa I, Montero-Conde C, Malanga D, et al. Allelic variant at -79 (C>T) in CDKN1B (p27Kip1) confers an increased risk of thyroid cancer and alters mRNA levels. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17 (2): 317 - 328